

LES INSUFFISANCES EN GAMMA-GLOBULINES

**Leur Rôle
dans les Infections du premier âge**

Travail de la Clinique Médicale Infantile
(Professeur M. BERNHEIM)

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 12 DÉCEMBRE 1955

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

par

GILLY Robert

Interne des Hôpitaux de Lyon
Moniteur d'Histologie à la Faculté

Né le 28 Juin 1927 à SAINT-CHAMOND (Loire)



IMPRIMERIE DES BEAUX-ARTS
CAMILLE ANNEQUIN, 19, RUE ROUX-SOIGNAT, LYON

—
1955

LES INSUFFISANCES EN GAMMA-GLOBULINES

LEUR ROLE DANS LES INFECTIONS

DU PREMIER AGE

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Doyen Honoraire.....	MM. J. LEPINE
Doyen	H. HERMANN
Assesseur	J. GATE

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. NICOLAS, COLLET, CLUZET, BERARD, GUIART, PIERY, CADE, PATEL, LEPINE, SAVY, TRILLAT, LERICHE, MOURIQUAND, MAZEL, LEULIER, GARIN

PROFESSEURS

Clinique médicale A.....	MM. FROMENT
Clinique médicale B.....	P. RAVAUULT
Clinique chirurgicale A.....	SANTY
Clinique chirurgicale B.....	WERTHEIMER
Clinique ophtalmologique.....	BONNET
Clinique urologique.....	CIBERT
Clinique et prophylaxie de la tuberculose.....	DUFOURT
Clinique dermatologique et syphiligraphique.....	GATE
Clinique neuro-psychiatrique et Hygiène mentale.....	DECHAUME
Clinique des maladies infectieuses et bactériologie.....	SEDALLIAN
Clinique de chirurgie orthopédique et chirurgie infantile.....	GUILLEMINET
Clinique gynécologique.....	POLLOSSON
Clinique obstétricale.....	PIGEAUD
Clinique stomatologique.....	DUCLOS
Clinique médicale infantile et Hygiène premier âge.....	BERNHEIM
Clinique oto-rhino-laryngologie.....	MAYOUX
Physiologie.....	HERMANN
Anatomie pathologique.....	J.-F. MARTIN
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie.....	PONTIUS dét. à Beyrouth
Thérapeutique chirurgicale et chirurgie opératoire.....	ROCHET
Chimie organique et Toxicologie.....	CHAMBON
Pathologie générale et expérimentale.....	JOSSERAND
Hydrologie thérapeutique, Climatologie et Ecologie sociale.....	DELORE
Anatomie.....	GABRIELLE
Pathologie interne.....	CROIZAT
Chimie biologique et médicale.....	ENSELME
Pathologie chirurgicale.....	MALLET-GUY
Histologie.....	NOEL
Pharmacie galénique et matière médicale.....	REVOL
Médecine du Travail.....	BOURRET
Thérapeutique.....	LEVRAT
Hygiène et Action sanitaire et sociale.....	SOHIER
Biologie médicale et pharmacodynamie.....	JOURDAN
Botanique et cryptogamie.....	NETIEN
Propédeutique chirurgicale.....	BERTRAND
Chimie analytique pharmaceutique.....	BADINAND
Pharmacie et Pharmacologie.....	DREVON
Médecine légale et déontologie.....	ROCHE
Parasitologie et Pathologie exotique.....	X...

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Obstétrique.....	MM. BANSSILLON
Physique biologique.....	BERGER

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS

Parasitologie.....	MM. ROMAN	Ph. galén. et mat. méd.	MM. DORCHE
Parasitologie.....	COUDERT	Anatomie.....	DUROUX
Physiologie.....	J.-F. CIER	Pharm. et pharmacolog.	A. CIER
Physiologie.....	CHATONNET	Hygiène.....	BENAZET
Chimie biol. et médic.	R. CREYSEL	Anatomie pathologique.....	FEROLDI
Bactériologie.....	A. BERTOYE	Chim. organ. et toxicol.	PERROT

AGRÉGÉS EN EXERCICE

Pathologie médicale.....	MM. GALLY	Ophtalmologie.....	MM. PAUFIQUE
Pathologie médicale.....	GONIN	Obstétrique.....	MAGNIN
Pathologie médicale.....	GUINET	Obstétrique.....	J. MATHIEU
Pathologie médicale.....	PONT	Obstétrique.....	BURTHAULT
Pathologie médicale.....	VIGNON	Oto-rhino-laryngologie ..	GIGNOUX
Pathologie médicale.....	REVOL	Dermato-vénéréologie ..	THIERS
Pathologie médicale.....	TRAEGER	Urologie.....	PERRIN
Pathologie chirurgicale.....	MANSUY	Neuro-chirurgie.....	LECUIRE
Pathologie chirurgicale.....	DARGENT	Orthopédie.....	J. MARION
Pathologie chirurgicale.....	GUILLET	Stomatologie.....	FREIDEL
Pathologie chirurgicale.....	P. MARION	Electro-radiologie.....	PAPILLON
Pathologie chirurgicale.....	MICHAUD	Pédiatrie et puériculture	FRANÇOIS
Pathologie chirurgicale.....	JAUBERT de BEAUJEU	Thérapeutique.....	BRETTE
Pathologie chirurgicale.....	SAUTOT	Maladies infectieuses....	MONNET

CHARGÉ DES FONCTIONS D'AGRÉGÉ

Médecine légale.....	M. COLIN
----------------------	----------

CHARGÉS DES FONCTIONS DE MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS

Histologie.....	MM. L. DUMONT
Physique biologique.....	MORET

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. BERNHEIM, Président ; FROMENT, ENSELME, JEUNE, Assesseurs.

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

LES INSUFFISANCES EN GAMMA-GLOBULINES

**Leur Rôle
dans les Infections du premier âge**

Travail de la Clinique Médicale Infantile
(Professeur M. BERNHEIM)

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 12 DÉCEMBRE 1955

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

par

GILLY Robert

Interne des Hôpitaux de Lyon
Moniteur d'Histologie à la Faculté

Né le 28 Juin 1927 à SAINT-CHAMOND (Loire)



IMPRIMERIE DES BEAUX-ARTS
CAMILLE ANNEQUIN, 19, RUE ROUX-SOIGNAT, LYON

—
1955



A LA MÉMOIRE DE

MA MÈRE

Son immense tendresse, son inlassable dévouement, la grandeur de ses sacrifices seront toujours pour moi des sujets de fierté et d'humilité.

et de

MON FRÈRE PIERRE-NOËL

De deux ans mon aîné, son aide et ses conseils m'étaient toujours précieux et me sont encore utiles. Nos joies et nos peines étaient communes. Son dévouement, sa pureté, son activité infatigable en faisaient le meilleur des amis. Ce travail est bien modeste en comparaison de celui qu'il avait entrepris à la Faculté des Sciences... et qu'il n'a pu achever !

Leur disparition tragique nous a laissé désespéré ; en ce jour, nous ressentons trop douloureusement leur absence.

A LA MÉMOIRE DE

MON GRAND-PÈRE MATERNEL

Qui suivit mes études pas à pas et me prodigua ses sages conseils.

et de

MES GRANDS-PARENTS PATERNELS

A MON PÈRE

Il m'a toujours donné l'exemple du travail, de la franchise et de la droiture. Je lui dois tout. C'est du fond du cœur que je le remercie. Son courage dans l'épreuve si cruelle que nous venons de vivre est une nouvelle raison pour moi de l'admirer et de l'aimer davantage.

A MA FEMME

En témoignage de ma profonde tendresse, je lui dédie ce travail.

A MON FILS FRANÇOIS-NOËL

Avec ma grande affection.

A MA GRAND'MÈRE

Je suis heureux de l'avoir à mes côtés aujourd'hui. Elle trouve ici un modeste témoignage de ma grande affection.

A MES BEAUX-PARENTS

Ils m'ont accueilli comme un fils. Ils partagent mes peines et mes joies. Je leur offre ce travail.

A TOUS LES MIENS

A NOTRE MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur Marcel BERNHEIM

Professeur de Clinique Médicale Infantile

Sous son autorité bienveillante, nous avons travaillé avec joie. Chaque visite était un entretien familial dans une atmosphère de confiance et d'affection. Il s'est efforcé de nous confier le plus précieux de lui-même : son expérience, son bon sens, la sûreté de son jugement et aussi ce don d'observation patiente et sensible, nécessaire à l'examen des tout-petits.

Il nous fait le grand honneur de nous compter parmi ses élèves. Qu'il veuille bien trouver ici l'hommage de notre reconnaissance et de notre dévouement.

A Monsieur le Professeur Roger FROMENT

Professeur de Clinique Médicale à la Faculté

Au cours de notre dernier semestre d'Internat, nous avons eu l'immense privilège de travailler à ses côtés. Nous avons pu apprécier l'étendue de sa culture, la simplicité de son accueil et surtout son extrême bonté. Nous devons à la richesse et à la clarté de son enseignement de n'avoir pas trop butté contre les difficultés de la Cardiologie. Il a su aussi nous communiquer un peu de son enthousiasme et nous le remercions vivement d'accepter de juger notre travail.

Qu'il sache que nous ferons tout pour mériter son estime et sa confiance et qu'il nous permette de lui exprimer ici notre très respectueux attachement.

A Monsieur le Professeur J. ENSELME

Professeur de Chimie Biologique et Médicale

Nous le remercions de l'accueil qu'il nous a réservé à son laboratoire et de l'aide qu'il nous a apportée dans l'élaboration de ce travail. Tout ce qui a trait à l'électrophorèse lui est cher et nous devons à ses conseils de n'avoir pas trop souffert de notre inexpérience en chimie pour la rédaction de cette thèse.

Nous garderons toujours le souvenir de son indulgence aimable et nous lui resterons toujours très profondément attaché.

A Monsieur le Docteur M. JEUNE

Professeur Agrégé de Pathologie Médicale

Dans son service qu'il anime de son enthousiasme, de sa curiosité de chercheur jamais lassé, de sa volonté de toujours aboutir à la perfection, nous avons passé six mois inoubliables près de ce Maître infatigable auquel nous devons le meilleur de notre formation.

C'est un honneur mais aussi une grande joie de compter parmi ses élèves, auxquels il fait partager sa science et ses conseils. Nous le prions de trouver ici l'expression de notre respectueuse admiration.

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX

Monsieur le Professeur P. CROIZAT
Monsieur le Professeur Agrégé L. REVOL

Externat :

Monsieur le Professeur, Agrégé A. VACHON
Monsieur le Professeur P. ROCHET
Monsieur le Professeur P. WERTHEIMER
Monsieur le Professeur J. CIBERT
Monsieur le Docteur P. BERTOYE
Monsieur le Professeur Agrégé P.F. GIRARD

Internat :

Monsieur le Docteur P. IMBERT
Monsieur le Professeur A. DUFOURT
Monsieur le Docteur C. ROMAGNY
Monsieur le Docteur H. NAUSSAC
Monsieur le Professeur Agrégé A. VACHON
Monsieur le Professeur Agrégé P. MONNET
Monsieur le Professeur M. BERNHEIM
Monsieur le Professeur Agrégé M. JEUNE
Monsieur le Professeur R. FROMENT
Monsieur le Professeur Agrégé A. GONIN

A Monsieur le Professeur SÉDALLIAN
et à Monsieur le Professeur Agrégé A. BERTOYE

Qui nous ont accueilli si aimablement à l'Institut Pasteur.

A Monsieur le Professeur NOËL

Qui nous permet de travailler dans son Laboratoire.

A NOS CONFÉRENCIERS D'EXTERNAT ET D'INTERNAT

MM. les Docteurs R. LANÇON et M. DENIS
J. JAQUET et G. DEVIC

A NOTRE CONFÉRENCIER DE MÉDICAT

Monsieur le Docteur G. ROMAGNY
Médecin des Hôpitaux

A CEUX QUI ONT CONTRIBUÉ A L'ÉLABORATION
DE CE TRAVAIL

A Monsieur le Professeur Agrégé R. FRANCOIS

Nous admirons ses connaissances et nous le remercions de nous avoir conseillé et guidé. Nous envions son enthousiasme et nous l'assurons de notre amitié.

A Monsieur le Docteur MALLEIN

Qui pratiqua sans défaillir et au milieu de ses multiples activités, nos trop nombreuses électrophorèses de zone sur papier.

A Monsieur le Docteur J. TIGAUD
Assistant au Laboratoire de Chimie Biologique

A TOUS MES CAMARADES DE L'INTERNAT

A MON AMI

le Docteur H. GOLAZ
Ancien Externe des Hôpitaux

A MES AMIS

les Docteurs J. BLANC, J. NORMAND, R. MORNEX
J. BERTRAND, R. VERNAY et M. LEVY

INTRODUCTION

Les anomalies quantitatives des protéines du plasma, dans leur ensemble, sont connues depuis longtemps et, en pathologie, on décrit de nombreuses affections où peuvent se rencontrer une hypoprotéinémie ou une hyperprotéinémie. C'est ainsi que les hypoprotéinémies secondaires à des affections rénales, hépatiques, pancréatiques, intestinales ou endocriniennes sont classiques ; il en est de même des hypoprotéinémies nutritionnelles où une carence d'apport joue le rôle principal. Récemment, on a insisté sur la possibilité « d'hypoprotéinémie essentielle » ; de telles observations sont encore peu nombreuses mais de tels faits avaient déjà été notés en 1933 par Meyer et Taylor, en 1935 par Cope et Goadby et par Binger et Keith.

Les anomalies qualitatives des protéines de plasma sont de connaissance plus récente. On sait déjà que certains troubles de la crase sanguine relèvent d'un déficit partiel ou total, congénital ou acquis de telle ou telle globuline spécifique (globuline anti-hémophile, accéléline, convertine, fibrinogène).

Mais une diminution de la teneur en gamma-globuline n'a pu être mise en évidence que le jour où l'analyse électrophorétique a pu être appliquée aux études cliniques. C'est alors qu'une hypogamma-globulinémie fut constatée dans la néphrose lipoïdique, et aussi dans certains cas d'hypoprotéinémie globale d'origine carencielle ou même d'apparence essentielle et congénitale.

Un fait nouveau a élargi considérablement le problème des hypogamma-globulinémies. Bruton, en 1952, décrit un syndrome caractérisé par l'absence totale de gamma-globulines ainsi que par la fréquente apparition d'infections bactériennes graves. Bruton parla d' « **agamma-globulinémie** ». Il s'agissait, en l'occurrence, d'un garçon dont l'histoire pathologique avait débuté à l'âge de 4 ans et demi, et qui, à 8 ans, avait présenté entre autres infections, 19 épisodes de septicémie, pour la plupart à pneumo-

coques, et 3 épisodes d'oreillons. L'électrophorèse montra que son sérum était dépourvu de gamma-globulines ; par ailleurs, des séro-agglutinations, des réactions de fixation du complément établirent que l'enfant ne réagissait pas par la production d'anticorps, ni à l'injection d'antigènes pneumococciques, ni à l'administration de vaccins antityphiques, ni à l'injection de toxine diphtérique, ni à des épisodes d'infection ourlienne. Il y avait bien un parallélisme frappant entre l'impossibilité de fabriquer des anticorps et l'absence de gamma-globulines. Fait plus démonstratif encore, l'administration substitutive et répétée de gamma-globulines à intervalles d'un mois, prévenait l'apparition de toute nouvelle infection. Cette observation princeps d' « agamma-globulinémie » définissait à elle seule les caractères essentiels de la maladie :

- sur le plan clinique : infections répétées,
- sur le plan biologique : absence de gamma-globulines sériques, manque de formation d'anticorps,
- sur le plan thérapeutique : rôle protecteur mais temporaire des injections de gamma-globulines.

Cette observation initiale fut le point de départ de toute une éclosion de publications analogues : Bruton lui-même, en 1952, rapporte 2 nouveaux cas ; en 1953, Janeway : 9 cas ; Hayles et Stickler : 3 cas ; Delaitre et Fonty : 1 cas ; Jean : 1 cas ; Keidan : 1 cas ; Good : 5 cas ; Donnough O'Brien : 1 cas ; Corbeel, Lahey et Guest : 4 cas ; Kulneff, Pedersen et Waldenström : 3 cas ; Jacobson : 1 cas ; Schultze : 1 cas ; Moncke : 1 cas ; Laski : 1 cas ; Lang : 1 cas ; Grand et Wallace : 1 cas.

Dans ces 37 observations publiées, les troubles sont constatés dès le jeune âge et l'agamma-globulinémie a été observée dans les premiers mois. Quand elle fut identifiée plus tard, il fut possible par l'anamnèse d'en faire remonter le début à la première enfance.

Cependant, des cas d'agamma-globulinémie acquise ont été signalés ; à notre connaissance, onze observations en ont été publiées ; ce sont celles de Zinneman, Sanford, Rohn, Prasad et Kosa, Wall et Saslaw, Seltzer, Collins et Dudley, Chappel, Sturgis, et Good.

Nous-même, dans ce travail, rapportons trois cas d'agammaglobulinémie congénitale. Lors de notre première observation, publiée avec notre Maître le Professeur Bernheim, nous avions émis l'hypothèse que ce déficit en gamma-globulines était la raison de la répétition d'infections dans la première année de la vie chez certains nourrissons initialement infectés au moment de la naissance. Il est bien connu, en effet, que, à partir d'une infection néo-natale souvent bénigne, souvent méprisée, voire même méconnue, quelques nourrissons développent toute une série de complications infectieuses qui grèvent leurs deux premières années, alors que d'autres, au contraire, également ou plus infectés initialement, guérissent d'emblée et définitivement de cette première atteinte agressive. Attribuer cette discordance à un déficit en gamma-globulines chez les premiers nous parut séduisant.

Cependant, pour schématiques que soient toutes les observations publiées, pour aussi net qu'apparaisse un tel syndrome tant sur le plan clinique que sur le plan biologique et thérapeutique, il n'en est pas moins vrai qu'un certain nombre de critiques restent à faire et que nombre de problèmes se posent et restent non résolus.

Le nombre même des observations rapportées, et cela dans différents pays, autorise déjà largement à affirmer l'authenticité de l'agammaglobulinémie. Mais de tels faits sont rares ; de plus, nous le verrons, des tableaux cliniques rigoureusement identiques peuvent s'accompagner d'un taux de gamma-globulines normal, abaissé ou même élevé ; une diminution de la gamma-globulinémie peut s'observer — isolée — en dehors de toute infection récurrente ; la thérapeutique substitutive par les gamma-globulines n'a pas toujours entraîné des résultats aussi satisfaisants qu'ils le sont dans l'observation de Bruton. Tout cela fait qu'on a pu parler du « paradoxe des gamma-globulines ».

Au terme de cette étude, il restera donc à expliquer ces discordances.

Faut-il voir là une entité nouvelle ou bien la constatation de cette agammaglobulinémie n'est-elle pas seulement la conception moderne de ce qu'il y a déjà plusieurs années Karl Meyer, de l'Université de Californie, appelait les « immunologically inert » et cela à la suite des travaux de Kitasato, de Zingher et de Park,

qui avaient montré déjà qu'à la suite de vaccinations, un petit pourcentage d'enfants conservait une réaction de Schick positive, et ne formait donc pas d'anticorps. Faut-il enfin conserver le terme d' « agamma-globulinémie » ; n'existe-t-il pas des formes où ce trouble biologique est minime, voire même absent et où l'individu est quand même dans l'impossibilité de former des anticorps ; ne vaudrait-il pas mieux, comme le pense M. Enselme, ne pas abuser des termes d'a ou hypogamma-globulinémie et parler plutôt de « maladies par insuffisance de formation d'anticorps » ?

Tous ces faits demandent à être étudiés et développés. Ils nécessitent un rappel physico-chimique et immunologique, faute de quoi toute explication, toute interprétation serait difficile ; il importe aussi de rappeler ce que l'on sait du métabolisme des gamma-globulines et des anticorps, également du taux des gamma-globulines et de ses variations avec l'âge et selon les techniques utilisées.

CHAPITRE PREMIER

RAPPEL PHYSIQUE, CHIMIQUE ET IMMUNOLOGIQUE DES GAMMA-GLOBULINES

1° FRACTIONNEMENT DES PROTÉINES SANGUINES

Diverses méthodes permettent de séparer les unes des autres les protéines du plasma. Les méthodes de précipitation par les sels sont les plus anciennes et remontent à la fin du siècle dernier avec les travaux de Hofmeister, Hopkins, Sinkus, et Svensson. La solubilité des protéines dans des solutions salines en milieu aqueux a permis de différencier ainsi les albumines des globulines, ces dernières ayant été ensuite subdivisées en euglobulines et pseudoglobulines (Hardry et de Mellanby). Les méthodes de fractionnement du sérum au moyen de concentrations croissantes de sulfate d'ammoniaque ou d'alcool (Cohn) et les méthodes de séparation par ultra-centrifugation (Svedberg ; Gofman) ont permis de pousser plus avant la séparation des protéines plasmatiques.

Le plasma contient environ 70 g de protéines par litre ; par de nombreux procédés tant physiques que chimiques on isole des groupes protéiques différents et indépendants. L'apparition de **l'électrophorèse** (Tiselius, 1937) apporte une nouvelle méthode de fractionnement et permet des progrès considérables.

Rappelons que l'électrophorèse consiste en la migration des protéines sous l'influence d'un champ électrique, cette migration s'obtenant en faisant passer un courant continu à travers une solution protéique pendant un temps donné : par cette méthode,

Tisélius nota que les globulines sériques pouvaient être subdivisées en trois groupes qu'il convint d'appeler alpha, bêta, gamma et cela selon l'ordre décroissant de leur mobilité électrophorétique.

En 1939, Svenson, reprenant l'étude électrophorétique du plasma sanguin chez l'homme, montra l'existence non pas de 5 pics (comme l'avait révélé Tisélius) mais de 6 pics, à savoir : albumine, alpha 1, alpha 2, bêta, fibrinogène et gamma. Enfin, l'étude plus détaillée des courbes dégage encore un autre sommet, désigné généralement sous la lettre bêta 2 ou encore gamma 1, l'ancien pic gamma 1 devenant dans ce cas le pic gamma 2 (Deutsch, Alberty et Gosting).

Une première difficulté dans l'interprétation des courbes d'électrophorèse du plasma est due au fait que le pic du fibrinogène se superpose à la partie la plus rapide des globulines gamma. Cette difficulté d'interprétation est facile à résoudre ; les études électrophorétiques du fibrinogène ne peuvent se faire qu'à partir du plasma, donc, on ne fera d'électrophorèse que sur le sérum sanguin et ainsi la courbe d'électrophorèse ne pourra montrer que : albumine, alpha 1, alpha 2, bêta, gamma 1 (ou bêta 2) et gamma 2 (ou gamma). On ne devra donc, dans le cas qui nous intéresse, n'utiliser que les électrophorèses du sérum et non pas du plasma.

Ainsi le perfectionnement apporté aux études électrophorétiques permet de distinguer un plus grand nombre de groupes protéiques et on considère alors les gamma-globulines comme les « plus lentes » des globulines, dans leur migration à l'électrophorèse. Mais une telle définition est, nous le verrons, insuffisante.

Parallèlement à l'isolement et à la séparation des globulines on les a caractérisées par une notion nouvelle dérivée de la notion de vitesse de déplacement et que l'on appelle la « mobilité ». Parmi les facteurs qui agissent sur la vitesse de déplacement des protéines, il en est d'extra-protéiques et d'autres qui dépendent de la protéine elle-même ; parmi les éléments extra-protéiques qui jouent sur cette vitesse il y a, en premier lieu, le champ de force électrique qui attire ou repousse la protéine, selon son signe et selon l'électrode considérée. Ce champ de force se mesure en volts par centimètre et on appelle mobilité la vitesse rapportée à l'unité de champ de force. D'autres facteurs agissent sur la mobilité et plus particulièrement la nature du tampon (qui se fixe sur la protéine et crée ainsi des charges nouvelles) et les concentrations ioniques (qui enrobent la molécule et retardent sa marche).

Les autres facteurs qui interviennent dans la vitesse de déplacement sont encore la forme de la molécule, les dimensions de la molécule et enfin sa charge qui, elle, dépend du pH du milieu et de son éloignement du pH isoélectrique.

Il faudra donc définir la mobilité en écartant les influences extérieures et en ne conservant que celles qui caractérisent la constitution de la protéine même. Pour chaque électrophorèse on fixera donc à l'avance la nature du tampon (habituellement tampon au véronal), la concentration ionique (0,1 M) et le pH du milieu (en général $\text{pH} = 8,6$). On appelle donc mobilité, la vitesse rapportée à l'unité de champ de force et cela dans un tampon dont on indique la constitution, la force ionique et le pH. Ainsi définie, la mobilité dépend seulement de la forme, de la dimension et de la charge de la protéine qui migre : elle est donc le reflet de la constitution de la protéine ; elle la caractérise, elle permet de la reconnaître. Chaque pic électrophorétique représente un groupe moléculaire distinct que caractérise sa mobilité. La mobilité est définie après décomposition du cliché électrophorétique au moyen des courbes de Gauss, mais son calcul est difficile, d'autant que d'autres facteurs qui ne rentrent pas dans sa détermination peuvent intervenir (telle par exemple la viscosité du milieu tampon). De plus, les mobilités qui servent de référence sont des moyennes et il est difficile de fixer pour chaque groupe de protéines les limites extrêmes entre lesquelles peut osciller leur mobilité. Waldenström, Pedersen, Harboe et Sonck ont établi un diagramme, qui permet d'identifier un constituant du sérum sanguin (en l'occurrence la γ -globuline) en fonction de sa mobilité et de la mobilité de l'albumine, ces deux valeurs étant tirées d'une même expérience,

Enfin, l'aire représentée par le pic d'une protéine est proportionnelle à la quantité de cette protéine ; la détermination de cette aire, qui permet de connaître le pourcentage de telle ou telle fraction par rapport à l'ensemble des protéines peut être effectuée de différentes manières (méthode des perpendiculaires, pesée de chaque pic découpé) — mais, pour avoir une sécurité suffisante, doit être déterminée au moyen de la projection des courbes de Gauss (Wiedemann).

Avant d'envisager l'étude des γ -globulines proprement dites, il nous reste à donner un aperçu volontairement schématique des différentes techniques d'électrophorèse. Nous dirons sur-

tout, à propos de chacune d'elles, ses avantages et ses inconvénients.

2^e MÉTHODES D'ÉLECTROPHORÈSE

Trois types d'électrophorèse analytique sont utilisés.

A) **Pour l'électrophorèse dans l'appareil de Tisélius (encore appelée électrophorèse libre**, ou en cellule, ou de frontière), « c'est la réfraction d'un rayon lumineux proportionnelle à la concentration protéique, qui permet par un système optique de lentilles de déterminer la courbe classique » ; l'appareil de Tisélius utilise un tube en U dans lequel on met la solution à analyser ; au cours de la même analyse on observera donc deux phénomènes : la migration descendante et la migration ascendante.

Cette méthode d'électrophorèse analytique a des inconvénients : techniquement, elle est difficile et de nombreux écueils, optiques, électriques, mécaniques sont à vaincre et cela quel que soit le type d'appareil utilisé. Elle nécessite environ 2 cc. de sérum ; il faut préparer par une dialyse préalable le sérum à examiner ; le délai moyen pour l'exécution d'une analyse est de 48 heures à 72 heures. De ces difficultés, il résulte que la diffusion pratique de cette méthode reste encore assez faible et cependant elle a des avantages indéniables et tels, qu'ils en font la méthode de choix pour l'analyse des protéines sériques. Elle permet, en effet, une migration libre des protéines ; deux appareils d'électrophorèse libre — même de modèle différent — donnent pour le même sérum à étudier des résultats voisins — rarement absolument concordants — mais en tout cas comparables ; et surtout, l'appareil de Tisélius permet de caractériser les pics par le calcul de leur mobilité et de déterminer le pourcentage de chaque groupe par rapport à la totalité des protéines. Nous verrons ultérieurement que les observations d'agamma-globulinémie ont souvent demandé à l'électrophorèse libre son appui, mais n'ont pas demandé au calcul des mobilités la preuve formelle de leur interprétation. Dans deux de nos observations, nous avons eu recours à cette méthode et nous avons pratiqué le calcul des mobilités (obs. I et III).

B) **L'électrophorèse de zone sur papier**, introduite par Durrum, s'est rapidement imposée par sa simplicité et ses avantages ; elle est sans conteste la plus universellement utilisée. Au lieu de faire migrer librement les protéines dans un tube en U, on utilise une feuille de papier à chromatographie ; le papier sert de vecteur aux différentes fractions protéiques ; on colore ensuite le papier avec des colorants électifs pour les protéines. En passant ce papier à travers un photomètre et en se basant sur l'intensité de la coloration qui est **supposée** être proportionnelle à la quantité de protéines déposée, on aboutit à une courbe semblable à la courbe de Tisélius.

Les avantages de cette méthode sont évidents et ont été bien mis en évidence, par Benhamou en particulier ; elle réalise une économie de prix et de temps, elle ne nécessite qu'une infime quantité de sérum, elle permet de comparer immédiatement des échantillons différents, elle autorise aussi peut-être — par d'autres colorations — l'étude des lipides, des polysaccharides et l'analyse d'ions non protéiques en général. Compte tenu de ces avantages, il n'en reste pas moins que c'est une méthode insuffisante grevée de sévères inconvénients.

En effet, la migration n'est plus libre, mais est soumise d'une part à l'action du courant et de l'autre aux effets de surface, sur les molécules, donnés par les mailles du papier. La courbe obtenue par exploration densimétrique des taches rappelle la courbe de Tisélius, mais ne lui est pas superposable. La comparaison des appareils à papier entre eux n'est d'ailleurs même pas possible. Le papier, le tampon, le voltage, la disposition de la feuille subissent des variations importantes d'un appareil à l'autre. Il faut donc tenir compte de ces variations d'un procédé à l'autre. On ne peut et on ne doit comparer avec certitude que des mesures faites avec le même appareillage et l'énoncé du résultat d'une électrophorèse sur papier doit être suivi de l'exposé de la méthode utilisée. Il peut être utile, comme nous le verrons, d'étudier parallèlement au sérum à expertiser la migration d'un sérum témoin supposé sain. Enfin, la mesure des mobilités est impossible par cette méthode et donc la qualification des pics est arbitraire et incertaine. Sans doute, Kunkel et Tisélius ont indiqué quelles modifications il fallait faire subir aux paramètres dont dépend la mobilité quand on passe de l'électrophorèse libre à l'électrophorèse de zone sur un support tel que le papier, mais de nombreuses

causes d'erreur sont alors possibles. MM. Drevon et Donikian, puis M. Ardry ont montré que l'on peut éventuellement substituer à la notion de « mobilité vraie » celle de la position relative des différents pics dans l'espace en prenant pour pic de référence celui de la gamma-globuline et celui de l'albumine. Mais il convient de noter d'emblée que si le pic gamma manque (comme c'est le cas dans l'agamma-globulinémie), cette notion de « mobilité relative » est alors inutilisable. De plus, on l'a déjà vu, en l'absence du calcul des mobilités toute désignation des pics est arbitraire ; de même, avec cette méthode, le calcul des pourcentages protéiniques est incertain. Donc, la méthode d'électrophorèse libre de Tiselius par sa précision reste la méthode de référence.

Nos électrophorèses sur papier, aussi bien dans les trois observations qui nous intéressent que dans les très nombreux cas où nous avons pratiqué cet examen, ont été toujours réalisées par le même technicien et dans des conditions d'examen identiques : utilisation de l'appareil Elphor H à 3 cuves, fonctionnant sous tension de 110 volts, d'un tampon au véronal de $\text{pH} = 8,6$ et de force ionique 0,1 %. Electrophorèse de 14 heures à température ambiante ; relevé photométrique au moyen du dispositif Elphor ; pourcentage calculé d'après la projection des courbes de Gauss (MM. Drevon, Donikian et Dumont).

C) Reste **l'immuno-électrophorèse**, dont la technique a été mise au point par Grabar et Williams en 1953 et dont le principe est de faire dans une bande de gélose l'électrophorèse d'un sérum à étudier et parallèlement l'électrophorèse d'un sérum animal préalablement immunisé contre le sérum étudié. Cette méthode, que nous avons pu utiliser, permet certaines constatations : le trait des gamma-globulines devient unique et très long, se poursuivant dans la zone entière des bêta-globulines et atteignant même les alpha-globulines ; la zone classique des bêta-globulines est donc hétérogène ; de plus, cette méthode révèle l'hétérogénéité des autres fractions protéiques. Une telle technique permet donc une analyse détaillée des protéines sériques, mais elle ne permet qu'une étude qualitative.

Au terme de ce bref rappel des méthodes analytiques de fractionnement du sérum sanguin, il est utile de tirer quelques conclusions :

: — Intérêt de pratiquer l'électrophorèse du sérum et non du plasma,

— Insuffisance de l'électrophorèse sur papier ; elle ne permet ni le calcul des mobilités, ni le calcul des pourcentages d'une façon satisfaisante ; elle constitue cependant une méthode de « débrouillage », surtout si elle est pratiquée par un opérateur rompu à la méthode et si on prend soin d'étudier parallèlement au sérum à expertiser un sérum témoin normal. Toute anomalie dans le tracé, avant d'être interprétée, doit imposer de reprendre l'analyse électrophorétique avec l'appareil de Tiselius qui constitue sans aucun doute la méthode préférentielle et la seule méthode ayant une sécurité absolue.

Ce rappel était nécessaire, il permet déjà d'insister sur la difficulté du problème technique et sur la nécessité d'exiger des critères biologiques ayant un caractère absolu, faute de quoi on risque de se méprendre durement sur la foi d'un examen dont on ne connaîtrait pas les défaillances.

3° LES GAMMA-GLOBULINES

Le terme de « gamma-globuline » a été utilisé par Tiselius pour désigner les globulines du sérum sanguin migrant vers l'anode avec la vitesse la plus lente. Une telle définition est sans valeur, dans le cas qui nous intéresse, car elle ne permet pas de distinguer le groupe gamma I du groupe bêta et dans les cas d'agamma-globulinémie, le pic gamma faisant défaut, la globuline la plus lente devient la globuline bêta. Aussi, on a été amené à choisir une mobilité limite au delà de laquelle on considère qu'il ne s'agit plus de gamma-globulines et on admet que les « **gamma-globulines sont les protéines du plasma ou du sérum dont la mobilité est inférieure à $2,8 \times 10^{-5} \text{ cm}^2 \text{ V}^{-1} \text{ S}^{-1}$, cette mensuration étant faite dans les conditions habituelles, à savoir : tampon au véronal de pH = 8,6 et de force ionique 0,1 M** ». Cette définition est donc d'ordre physico-chimique ; elle est critiquable car la limite supérieure de mobilité de 2,8 est arbitrairement fixée et paraît élevée, et la limite inférieure n'est pas mentionnée. De plus, dans certaines conditions pathologiques, on

note des variations dans les mobilités. Cependant, il est bien certain que le meilleur élément de reconnaissance d'un pic à l'électrophorèse est sa mobilité et cette définition est la seule valable actuellement ; on ne peut donc désigner avec certitude tel ou tel pic qu'après avoir déterminé la valeur de sa mobilité.

**Taux des « mobilités » moyennes des différentes fractions protéiques
selon le Professeur Enselman**

Albumine	Alpha 1	Alpha 2	Bêta	Gamma
6,1	5,1	4,1	3	inférieur à 2,8

Sur le schéma électrophorétique, le clocher qui correspond aux gamma-globulines a une base large et à l'endroit de la séparation entre les gamma et les bêta-globulines, le tracé ne descend jamais jusqu'à la ligne de base ; de plus, en électrophorèse libre, sur le cliché de la branche descendante, un accident optique appelé la « bêta disturbance » permet de repérer le pic bêta et donc en arrière de lui le pic gamma. En fait, répétons-le, seul le calcul de la mobilité permet l'identification exacte des pics.

L'analyse de nombreux tracés électrophorétiques a révélé que la vitesse de migration correspondant au maximum du clocher électrophorétique n'est pas constante. Il en résulte que les gamma-globulines sont hétérogènes et représentent une famille de substances ayant des vitesses de migration différentes, ce que laissait déjà prévoir l'allure étalée du pic gamma. A la suite des travaux de Cohn, Deutsch, Wetter, on décrit deux sous-fractions différentes :

— fraction gamma 1 (ou bêta 2, ou T) de mobilité 2,63 qui représente 3 % environ des protéines totales,

— fraction gamma 2 (ou gamma) de mobilité 0,97, qui représente environ 11 % des protéines totales.

Oncley pense que ces fractions elles-mêmes ne sont pas homogènes. En tout cas, de nettes différences existent entre les globulines gamma 1 et gamma 2 ; elles ont des constantes de sédimentation différentes à l'ultra-centrifugation et du point de vue chimique, elles ont une composition variable en acides aminés.

D'ailleurs, les deux appellations « bêta 2 » et « gamma 1 » ne sont pas rigoureusement synonymes. Elles doivent être utilisées différemment selon que l'on parle d'athérosclérose ou d'immunologie.

Ainsi le terme de gamma-globuline désigne une population de protéines présentant des propriétés physiques, chimiques — et aussi immunologiques — très diverses et l'électrophorèse n'est pas la seule méthode de fractionnement des protéines sanguines. Il est utile enfin de repérer la place des gamma-globulines au sein des autres modes de fractionnement, et plus particulièrement par la méthode de Cohn : les gamma-globulines sont groupées dans les fractions II et III₁ (obtenues par une concentration d'éthanol à 25 %).

Enfin, les gamma-globulines sont des protéines antigéniques et cela permet leur étude par l'intermédiaire des méthodes immuno-chimiques. La méthode de Williams et Grabar — déjà citée — permet de définir à la fois les propriétés électrophorétiques et la constitution antigénique d'un produit et cela par les réactions de précipitation spécifique à l'aide d'immun sérum. En faisant ainsi l'analyse de sérum humain total, on constate que les anticorps anti-gamma-globulines provoquent la formation d'une très longue ligne de précipité spécifique, qui s'étend jusqu'aux alpha 2 globulines. Ainsi, les immuns sérums ne distinguent pas des gamma-globulines ayant des vitesses de migration différentes, ce qui autorise à penser que les gamma-globulines sont antigéniquement identiques, mais ce qui repose le problème de la définition même des gamma-globulines. L'hétérogénéité physico-chimique s'oppose à l'homogénéité immunologique des gamma-globulines et les gamma-globulines représentent une « famille » de protéines antigéniquement semblables.

Quant au métabolisme même des gamma-globulines il est peu connu ; en effet, si le rôle du foie dans la synthèse des protéines autres que les globulines gamma est prouvé d'une façon formelle, le mécanisme même de la synthèse de ces dernières prête encore à de nombreuses hypothèses. Il semble que cette synthèse se réalise directement à partir d'acides aminés libres et les gamma-globulines se comportent comme les autres protéines de l'organisme et participent aux échanges incessants d'acides-amino-acides. Par contre, on a des données plus précises sur le rythme de

synthèse de ces gamma-globulines et sur leur « durée de vie moyenne » : Dixon, par injection de gamma-globulines hétérologues note que les antiglobulines gamma apparaissent au cinquième jour ; quant à la durée de vie moyenne, c'est-à-dire la disparition de 50 % des anticorps présents, elle est appréciée différemment selon les auteurs :

Dixon, utilisant le marquage au radio-iode, trouve une durée de vie de 30 jours chez le nouveau-né, 20 jours chez l'enfant, 13 jours chez l'adulte.

Machebœuf et Gros donnent le chiffre de 7 jours,

Schoenheimer, de 15 jours,

Wiener constate la persistance pendant 30 jours des gamma-globulines transmises par la mère au nourrisson.

De telles données sont utiles ; elles précisent la durée de l'immunité passive conférée par l'injection de gamma-globulines ; elles expliquent en partie la durée de l'immunité naturelle du nourrisson ; elles rendent compte également de la possibilité de la persistance de l'immunité passive au delà du quatorzième au vingt et unième jour, l'organisme synthétisant secondairement ses propres molécules et réutilisant les groupes fonctionnels ayant reçu l'empreinte antigénique.

Quant à la répartition des gamma-globulines dans l'organisme, elle se fait pour moitié dans le secteur vasculaire et pour moitié dans le secteur extra-vasculaire. Il semble que la plus grande partie des gamma-globulines extra-vasculaires soit dans le tissu conjonctif, dans les espaces interstitiels et dans la paroi des vaisseaux sanguins et lymphatiques. L'existence d'un espace de répartition excédant largement le secteur intra-vasculaire est de grande importance pratique quand on désire traiter par injections substitutives un déficit momentané ou durable en gamma-globulines.

Resterait à envisager le taux moyen normal des gamma-globulines. L'importance de ce problème nous incite à revenir spécialement sur ce sujet dans un autre chapitre.

4° LES ANTICORPS

A toute agression extérieure, à tout antigène, l'organisme répond par des réactions non spécifiques, et par une réaction spécifique : l'élaboration d'anticorps. On définit l'anticorps « comme une globuline particulière apparaissant dans le plasma sanguin quand un antigène a pénétré dans l'organisme; cet anticorps jouit de la propriété fondamentale de s'unir avec la protéine antigène et cela avec une spécificité absolue. On dit que chaque protéine antigène a sa spécificité sérologique propre à laquelle correspond une globuline anticorps également spécifique ». La multiplicité pratiquement infinie des anticorps n'est pas en rapport avec la diversité des effets qu'ils produisent ; elle est liée à la multiplicité elle-même illimitée des antigènes, l'organisme répondant à l'introduction de chaque antigène, par l'élaboration d'un anticorps qui lui est spécifiquement approprié et comme l'a dit Boivin : « les anticorps sont le témoignage de la faculté d'adaptation et d'invention de l'organisme ». Les anticorps sont les agents essentiels de l'immunité dite « acquise » ; le problème de l'immunité naturelle et des « anticorps normaux » est plus délicat : sont-ils redevables d'une immunisation passée inaperçue ou sont-ils des éléments du patrimoine génétique du sujet ?

Or, très vite, à la suite des travaux de Machebœuf, de Tisélius et Kabat, de Moore, de Van der Scheer, de Kerwick, il apparut que les anticorps étaient des protéines qui partageaient les propriétés physiques, chimiques et électrophorétiques des gamma-globulines. En effet, les propriétés physico-chimiques des anticorps sont identiques à celles des gamma-globulines ; l'hyperimmunisation produit une augmentation des globulines parallèle à celle des anticorps ; la suppression des anticorps sériques provoque une baisse des gamma-globulines correspondant quantitativement au taux des anticorps enlevés ; il existe, en effet, certainement un rapport quantitatif étroit entre gamma-globulines et anticorps (Heidelberger, Tisélius et Kabat) ; il semble également acquis que presque tous les anticorps purifiés connus se trouvent dans le plasma associés aux gamma-globulines. Enders a précisé qu'on trouvait dans la fraction II de Cohn les anticorps

diphthériques et streptococciques, les anticorps contre le virus A de la grippe, les anticorps déviant le complément dans les oreillons et les agglutinines antityphiques H. Les hémagglutinines de la coqueluche sont réparties dans les fractions gamma 1 et gamma 2. Bodian prouve que les anticorps actifs contre les divers types de virus poliomyélitique sont concentrés dans la fraction gamma-globuline; enfin, il existe des arguments cliniques et épidémiologiques qui suggèrent la présence dans la fraction gamma-globuline d'anticorps contre la rougeole, la rubéole, l'hépatite épidémique, et peut-être la scarlatine et la varicelle. Tout cela explique que Boyd, en 1943, ait pu écrire : « les gamma-globulines sont toutes des anticorps ».

Rapidement, on eut la notion qu'une telle opinion n'était que partiellement vraie. Au début de l'immunisation les anticorps ont une vitesse de migration intermédiaire entre les bêta et les gamma-globulines ; puis quand le sujet est hyperimmunisé, les anticorps migrent dans la fraction gamma. Tisélius et Kabat montrent que, si 98 % des anticorps se trouvent parmi les gamma-globulines, 2 % par contre sont des bêta-globulines ; certains anticorps sont donc inclus dans la fraction bêta, et même certains dans la fraction alpha. De même, chez les sujets allergiques, on a trouvé des anticorps dont la vitesse de migration les classe parmi les bêta et les alpha-globulines. L'immuno-électrophorèse confirme ces données. Les gamma-globulines sont-elles donc exclusivement des anticorps ? Les anticorps ne sont-ils pas que des gamma-globulines modifiées par des antigènes ? (Wohl, Daniel, Larsan). Enfin, doit-on admettre ou non qu'il existe à côté des immuno-gamma-globulines, des gamma-globulines non spécifiques ? Certes, beaucoup d'antigènes sont encore ignorés : cependant les travaux de Tisélius et Kabat, de Richter, de Fabre et de Scheiffarth qui prouvent que l'on peut abaisser expérimentalement le taux de la gamma-globuline sans modifier la formation de l'anticorps font que l'on admet l'existence de gamma-globulines spécifiques et non spécifiques. Ainsi on ne peut pas et on ne doit pas identifier gamma-globuline et anticorps : **tous les anticorps ne sont pas des gamma-globulines et les gamma-globulines ne sont pas que des anticorps.**

5° IMMUNO-GLOBULINES

La relation entre gamma-globuline et anticorps est étroite et il reste à envisager **le mécanisme de formation des immuno-globulines**. Il est bien évident que l'anticorps ne provient pas de l'antigène mais c'est la présence de l'antigène dans les tissus qui entraîne la formation d'anticorps (Coons). L'antigène se répartit rapidement dans les cellules du système réticulo-endothélial, le tissu conjonctif, les endothéliums vasculaires et les lymphocytes ; mais les rapports entre la formation d'anticorps et les gamma-globulines non spécifiques préexistantes sont plus discutés ; l'anticorps apparaît comme une globuline banale, dont il partage l'architecture moléculaire générale mais qui présente des détails particuliers de structure. On tend ainsi à admettre que l'anticorps résulte de la modification d'une globuline normale et préformée dont la molécule se modèle sur l'antigène : telle est du moins la conclusion des travaux de Linus Pauling : toute molécule protéique présente une structure primaire (groupement entre eux des acides aminés) et une structure secondaire (qui résulte de la configuration spatiale de cette chaîne d'acides aminés par suite de ses flexions) ; la transformation d'une globuline normale en anticorps résulterait d'un remaniement de la structure secondaire, réalisant un véritable moulage de la gamma-globuline sur l'antigène et cela au cours d'une véritable dénaturation de la gamma-globuline.

Cependant, des travaux récents (Macheboëuf) indiquent que l'organisme ne pourrait pas transformer des gamma-globulines préexistantes pour en faire directement des anticorps. Les globulines anticorps seraient élaborées directement à partir du pool des amino-acides ; elles résulteraient du même processus de synthèse que celui qui aboutit aux globulines non spécifiques, mais le cours de cette synthèse est induit par l'antigène. Ainsi le pré-curseur normal d'une molécule de gamma-globuline est considéré comme une chaîne polypeptidique contenant des amino-acides disposés en succession déterminée par la nature du système des enzymes et des structures réticulaires constituant la cellule dans laquelle a lieu la synthèse de la gamma-globuline. Cette chaîne polypeptidique peut donc — soit rester une molécule de gamma-

globuline indifférenciée, si cette synthèse a lieu dans la cellule en l'absence de toute molécule étrangère — soit devenir une molécule d'anticorps si dans la cellule il y a une molécule d'antigène, la différence de milieu alors créée ayant pour but la stabilisation d'autres formes de la chaîne polypeptidique, en particulier de celles qui ont le pouvoir d'attraction le plus marqué de la molécule d'antigène. Cette théorie est capitale : elle suppose que l'injection à titre thérapeutique de gamma-globuline n'intervient que par un mécanisme d'immunité passive et ne constitue pas un appoint pour construire activement des anticorps. Cependant, les gamma-globulines injectées sont sans doute capables de fournir les acides aminés nécessaires à la constitution rapide d'anticorps. En effet, Grenn et Anker se demandent si la globuline gamma indifférente peut donner d'emblée un anticorps ou si, pour ce faire, elle est obligée de subir une hydrolyse préalable dans l'organisme porteur de l'antigène. C'est cette dernière hypothèse qui paraît la plus vraisemblable. L'injection substitutive de globulines gamma n'est donc pas inutile. Elle apporte les éléments nécessaires à la synthèse des immuno-globulines. Mais ces gamma-globulines thérapeutiques ne sont pas utilisées telles quelles : elles subissent au préalable une destruction.

Le deuxième problème est **celui du lieu de formation de ces immuno-globulines** : ici les conceptions ont varié dans le temps. L'opinion a prévalu depuis longtemps qu'elles étaient formées au niveau du système réticulo-endothélial et deux types de cellules ont paru en rapport étroit avec cette formation : les lymphocytes et les plasmocytes. Actuellement, à la suite des travaux de Bjorneboe et surtout ceux de Fagraeus et de Loons, beaucoup d'auteurs admettent que les immuno-globulines sont synthétisées dans les plasmoblastes. La production d'anticorps serait l'œuvre de plasmocytes en cours de formation aux dépens des cellules réticulo-endothéliales et n'ayant pas encore atteint leur maturité, donc de formes jeunes présentant une intense basophilie. En fait, rien ne permet d'affirmer que les plasmocytes immatures soient les seules cellules à pouvoir réaliser la synthèse d'anticorps : mais il est bien certain que les données récentes étayaient la conception déjà ancienne considérant les éléments réticulo-endothéliaux comme le siège de la formation des anticorps. Notons que certains pensent que les plasmocytes élaborent les anticorps et que

les lymphocytes les transportent. En fait, il y a là de très nombreuses incertitudes. Tel est, théoriquement sinon hypothétiquement, le mécanisme de formation des immuno-globulines. De plus, de nombreux facteurs, en dehors évidemment de la présence d'antigènes, jouent un rôle dans la production d'anticorps. L'âge, l'apport d'acides aminés, l'alimentation, le taux global des protéines ont été incriminés. Les hormones cortico-surrénales enfin ont été étudiées par White et Dougherty mais leur action sur la production d'anticorps paraît discutable : tout au plus, il semble que l'on puisse admettre que l'A.C.T.H. et la Cortisone favorisent la libération des anticorps mais il ne semble pas qu'elles s'opposent à l'élaboration des anticorps (Royer, Corbeel).

Tel est le bref rappel des propriétés des gamma-globulines, des anticorps et des immuno-globulines nécessaires à la compréhension du sujet qui nous intéresse. Quelques points importants seront rappelés en conclusion de ce chapitre :

- a) La définition des gamma-globulines repose sur la notion de « mobilité » électrophorétique. Le calcul de cette mobilité est donc nécessaire pour identifier le clocher gamma sur le tracé électrophorétique.
- b) Anticorps et gamma-globulines ne sont pas deux mots synonymes ; tous les anticorps ne sont pas des gamma-globulines et les gamma-globulines ne sont pas que des anticorps.
- c) La synthèse des gamma-globulines et des anticorps prête encore à confusion : il semble que l'organisme synthétise ses immuno-globulines à partir d'acides-amino et non pas à partir des gamma-globulines non spécifiques. Les plasmocytes semblent être le lieu de formation des immuno-globulines.

Il y a sans doute de nombreuses hypothèses et, de plus, de nombreux faits restent inexpliqués. Mais avant d'envisager le problème clinique proprement dit des agamma-globulinémies et des hypogamma-globulinémies, il convient encore de rappeler quel est le taux moyen des gamma-globulines sériques.

6° TAUX DES GAMMA-GLOBULINES SÉRIQUES

La teneur du secteur vasculaire en gamma-globulines est variable. Les antécédents du sujet, son âge, la technique d'électrophorèse utilisée jouent un rôle ; il conviendra donc de séparer dans cette étude, le nourrisson, l'enfant et l'adulte. Mais même en tenant compte de ces facteurs, Körver a montré que la concentration physiologique des gamma-globulines pouvait varier de 25 % selon les individus et cela dans tous les groupes d'âge. On ne pourra donc parler d'hypogamma-globulinémie que si le taux des gamma-globulines est inférieur de 25 % au moins au taux moyen normal. Avant de donner des chiffres, il convient de rappeler que les pourcentages obtenus ne sont pas les mêmes selon les techniques utilisées. Les résultats d'une électrophorèse sur papier ne sont pas comparables à ceux d'une électrophorèse libre et souvent les résultats de deux électrophorèses sur papier ne sont pas comparables entre eux ; il y a lieu, en effet, de faire des réserves sur la valeur quantitative des procédés d'électrophorèse sur papier, d'autant que par cette méthode, des protéines dénaturées seront absorbées par ce papier et ne migreront pas, augmentant d'autant la teneur apparente en gamma-globulines ; en règle générale, on peut retenir cependant que, pour un adulte, le taux moyen de gamma-globulines est plus élevé avec l'électrophorèse sur papier qu'avec l'électrophorèse libre ; les gamma-globulines représentent 15 à 20 % du taux des protéines totales avec la première méthode et seulement 8 à 15 % avec la seconde. De même, l'immuno-électrophorèse et les techniques immuno-chimiques peuvent révéler un taux de gamma-globulines supérieur à celui révélé par les méthodes usuelles d'électrophorèse.

Compte tenu de ces données, il apparaît bien que l'évolution des protéines sériques dans les premiers âges de la vie est mal connue ; il ne fait cependant aucun doute qu'elles subissent de profondes et importantes variations ; ces variations, dans un organisme dont le poids va doubler en six mois, sont liées peut-être à une activité toute entière vouée à une intense synthèse protéique. Quoi qu'il en soit, une connaissance approfondie des « nor-

mes protéiques » chez le nouveau-né, l'enfant et l'adulte est utile si on veut interpréter des protéinogrammes physiologiques ou pathologiques. C'est, bien entendu, exclusivement au taux des gamma-globulines que nous nous attarderons.

Pour Lengsworth, la concentration des gamma-globulines dans le sang du cordon serait de 970 mg % ; ce chiffre s'abaisserait à 200 ou 300 mgr % vers le deuxième ou le troisième mois de la vie pour remonter progressivement dans les deux premières années. Ewerbeck et Levens insistent sur la richesse du sang fœtal en albumine et gamma-globuline et sur sa pauvreté en alpha et bêta-globuline. Plus récemment encore, M. Martin du Pan note que la gamma-globuline, dont le taux ne subit pas de modification chez la femme enceinte, augmente nettement pendant la vie fœtale, puis redescend dans les deux premiers mois de la vie. Cette valeur reste donc basse chez le nourrisson et ne s'élèvera lentement qu'à partir du sixième mois pour atteindre finalement des valeurs semblables à celles de l'adulte chez l'enfant de 2 à 4 ans.

L'élévation du taux des gamma-globulines à la naissance a été expliquée différemment : production de protéines sériques par le fœtus lui-même (Ewerbeck, Imperato) ou plutôt semi-perméabilité placentaire qui permettrait le passage des gamma-globulines : donc origine maternelle des gamma-globulines chez le nouveau-né (Polano, Martin du Pan, Wiener) ; chez le prématuré, ce taux de gamma-globulinémie qui est déjà plus bas à la naissance que chez l'enfant né à terme, s'abaisse encore notablement pour se relever à partir du sixième mois seulement.

Aussi, à partir du deuxième mois de la vie, seul le taux des gamma-globulines baisse, tandis que celui des autres protéines tend à augmenter ; il ne s'agit certainement pas là d'une insuffisance en protéines ; on a invoqué aussi une inaptitude de l'organisme à fabriquer cette protéine, mais en fait, il apparaît que ce faible taux de la gamma-globuline sérique chez le nourrisson correspond à un équilibre physiologique. Il faut donc retenir d'une part la richesse du sang placentaire tiré du cordon ombilical, à la naissance, en gamma-globulines et l'abaissement temporaire du taux des gamma-globulines, dans les premiers mois de la vie ; comme les anticorps sont liés pour la plupart aux gamma-globulines, on peut logiquement présumer que les enfants nés à terme, et à plus forte raison les prématurés, ne bénéficieront que d'une faible immunité pendant la première année de leur vie.

Signalons enfin que de telles notions n'ont pas toujours reçu que des échos confirmatifs. MM. Drevon, Pigeaud et Donikian ont étudié récemment les résultats de 26 analyses électrophorétiques **sur papier**, pratiquées sur du sang, prélevé à la naissance au moment de la section du cordon ombilical, de nouveau-nés des deux sexes, nés à terme dans de bonnes conditions. Ils concluent « que seule de toutes les protéines, l'albumine est nettement plus élevée chez le nouveau-né que chez l'adulte, tandis que toutes les globulines sont diminuées ; cette diminution est faible pour les gamma-globulines et forte pour alpha 2, alpha 1 et surtout bêta-globuline ». On s'explique mal cette discordance des résultats car il est bien certain que la plupart des auteurs notent à l'inverse une élévation des gamma-globulines à la naissance.

Chez l'adulte, les taux des différentes fractions et plus particulièrement des gamma-globulines sont variables ; les méthodes utilisées expliquent en grande partie les variations des résultats, mais il est bien évident que les antécédents du sujet qui fournit le sérum jouent ici un rôle important.

Il apparaît donc bien que le taux des gamma-globulines est variable et les divergences obtenues selon les auteurs suffisent à le prouver. L'âge du sujet, ses antécédents, la technique utilisée sont les principaux facteurs responsables de ces discordances, mais rappelons encore que, compte tenu de ces facteurs, la concentration des gamma-globulines peut varier de 25 % selon les individus et cela dans tous les groupes d'âge. Ce rappel était donc nécessaire pour juger d'un trouble portant quantitativement sur les gamma-globulines ; avant de parler d'hypo ou d'hypergamma-globulinémie, il faudra donc tenir compte de l'âge du sujet, de ses antécédents, de la technique utilisée et aussi du chiffre moyen obtenu dans ces conditions.

1. Taux normal moyen des gamma-globulines chez l'adulte.

a) Electrophorèse libre.

Ensélme	13	% du taux des protéines totales			
Eweberk	14	%	—	—	—
Carli	16	%	—	—	—
Luetscher	11,6	%	—	—	—
Bruton	13,2	%	—	—	—

b) **Electrophorèse sur papier.**

Chiffre variable oscillant de 9 % à 19 %.

Dans l'électrophorèse de zone sur papier, avec l'appareil Elphor H, le chiffre moyen du taux des gamma-globulines normal, rapporté au taux global des protéines sériques, est de 15,5 %. (Chiffre donné par Beck et Spengler, par Lagrot, Antoine et Cesaire en particulier.)

2. **Taux normal moyen des gamma-globulines chez le nouveau-né.**

(Electrophorèse sur papier.)

Longsworth	15,7 %	des protéines totales		
Knapp	13 %		—	—
Drevon	17,2 %		—	—
Caspari	17,8 %		—	—
Homolka	11 %		—	—

CHAPITRE II

ÉTUDE CLINIQUE DES DÉFICITS EN GAMMA-GLOBULINES

Des observations récentes attirent l'attention sur les anomalies qualitatives et quantitatives des protéines du plasma. Pathologiquement, en effet, existent des variations de la protéinémie portant, soit sur le taux global, et on parle d'hypo ou d'hyperprotéinémie, soit sur le taux des différentes fractions des protéines sériques et on parle de « dysprotéinémie ». Depuis que l'électrophorèse du sérum est devenue une méthode d'analyse courante des protéines, ces anomalies qualitatives sont de mieux en mieux connues.

Le plus souvent, l'**hypoprotéinémie apparaît comme secondaire** à des affections rénales, hépatiques, intestinales, ou endocriniennes. Parfois, il peut s'agir d'une hypoprotéinémie nutritionnelle par carence d'apport. Il s'agit dans tous ces cas d'« hypoprotéinémie secondaire ».

Mais en opposition à ces hypoprotéinémies ou « dysprotéinémies secondaires » on insiste actuellement sur des anomalies quantitatives ou qualitatives primitives « **idiopathiques** » des protéines plasmatiques et c'est dans ce cadre que l'on décrit deux syndromes distincts et relativement nouveaux : l'**hypoprotéinémie idiopathique** et l'**agamma-globulinémie isolée**, affection individualisée par O.C. Bruton en 1952.

Nous étudierons donc ici les déficits en gamma-globulines :

- a) dans les hypoprotéinémies secondaires,
- b) dans les hypoprotéinémies idiopathiques,

c) dans les dysprotéinémies :

- soit que le déficit en gamma-globulines soit associé à l'altération d'une autre fraction protéique,
- soit que le déficit en gamma-globulines soit isolé : hypo ou agamma-globulinémie isolée.

1° HYPOGAMMA-GLOBULINÉMIE ET HYPOPROTÉINÉMIE DE CAUSE CONNUE

L'altération essentielle est ici représentée par la diminution du taux global des protéines plasmatiques et des affections variées, rénales, hépatiques, pancréatiques, intestinales, voire endocriniennes peuvent en être responsable. L'hypoprotéinémie peut résulter, en effet, — d'une anomalie de la synthèse hépatique, — d'un trouble de l'assimilation intestinale — d'une fuite rénale de l'albumine — d'une perte excessive des protéines plasmatiques — ou encore d'une carence d'apport, réalisant une véritable hypoprotéinémie nutritionnelle.

De tels faits sont classiques. On sait, en effet, que l'hypoprotéinémie fait partie du tableau humoral des hépatites, des cirrhoses, des stéatorrhées, des fibroses kystiques du pancréas, des néphroses ; de même, une perte excessive des protéines plasmatiques par la peau (tels par exemple l'eczéma, les brûlures, le pemphigus, ou certaines hémorragies abondantes) entraîne la chute du taux de la protéinémie. De même enfin, on sait que certains œdèmes de carence (encore appelés dystrophie des farineux, pellagre infantile, kwashiorkor, maladie œdémateuse du sevrage, dystrophie œdémateuse nutritionnelle) ne sont en réalité que des « hypoprotéinémies nutritionnelles par carence d'apport ».

Mais dans tous les cas de ce genre, le trouble essentiel est la diminution du taux des protides ; il peut y avoir hypogamma-globulinémie, mais il n'y a jamais agamma-globulinémie et bien souvent le taux de la gamma-globulinémie est normal sinon augmenté. Il est par ailleurs rare, dans ces cas, en dehors du syndrome néphrotique, d'observer une sensibilité accrue aux infections et l'apport isolé de gamma-globulines substitutives n'apporte aucune amélioration quant à la protéinémie, alors que bien souvent au

contraire le retour à la normale de la protéinémie suffit à ramener à un taux normal les gamma-globulines. Bref, ici l'hypoprotéinémie est le fait essentiel et l'hypogamma-globulinémie, quand elle existe — ce qui est un caractère tout à fait contingent — est le plus souvent une découverte d'électrophorèse.

Cependant, dans le cadre des hypoprotéinémies secondaires, deux affections doivent retenir notre attention :

a) **Dans la néphrose lipoidique** on observe une chute prononcée de l'albumine et des gamma-globulines, alors que alpha 2 et bêta-globulines plus ou moins fusionnées forment un sommet impressionnant qui totalise 30 à 70 % de la surface totale de la courbe ; un trouble de la perméabilité de la membrane basale du glomérule expliquerait que les molécules protéiques les plus petites (albumine, bêta 1 et gamma-globulines) quittent le plasma alors que les énormes molécules lipoprotéiques (alpha 2 et bêta) restent en circulation. En tout cas, la diminution des gamma-globulines sériques s'explique, en cas de néphrose, par une fuite excessive des gamma-globulines dans l'urine. Enfin, on a rendu responsable cette hypogamma-globulinémie de la sensibilité particulière des néphrotiques aux infections intercurrentes.

b) **Dans les « hypoprotéinémies nutritionnelles »**, on peut observer une diminution assez nette du taux des gamma-globulines ; c'est ainsi que le nourrisson de Krebs atteint de dénutrition sévère présentait une agamma-globulinémie, de même deux malades de Stern. Egalement Delaitre et Fonty, dans 5 observations de carence protéidique grave par régime de famine, ont observé : 3 fois un taux normal ou élevé des gamma-globulines et 2 fois un déficit net de ce taux ; il est remarquable de noter que de tels faits sont rares et qu'il est difficile d'expliquer qu'un processus purement nutritionnel puisse faire disparaître les gamma-globulines ; en tout cas, la guérison de l'hypoprotéinémie est généralement suivie de l'élévation du taux de la gamma-globulinémie.

De plus, on sait que la carence protéique, quelle qu'en soit la cause initiale, entraîne : une réduction rapide des activités enzymatiques, des œdèmes, des troubles digestifs à type de diarrhée, une hypocalcémie, une hépatomégalie et enfin une diminution certaine de la résistance aux infections (Wissler - Cannon - Wohl) avec, comme l'ont montré Coburn et Moore, une sensibilité accrue aux pneumococcies et aux salmonelloses.

Ainsi, en dehors de la néphrose lipoïdique, l'hypogamma-globulinémie au cours des syndromes d'hypoprotéinémie secondaire est contingente ; elle est liée à l'hypoprotéinémie qui, elle, représente le fait dominant ; elle disparaît en général quand le trouble initial guérit. Elle rendrait compte, peut-être, de la sensibilité particulière aux infections de certaines hypoprotéinémies et en particulier de celle des syndromes néphrotiques. Enfin, il n'y a pratiquement jamais d'agamma-globulinémie au cours d'une hypoprotéinémie de cause connue, mais simplement hypogamma-globulinémie.

2° HYPOGAMMA-GLOBULINÉMIE ET HYPOPROTÉINÉMIE ESSENTIELLE DITE « IDIOPATHIQUE »

Les observations d'hypoprotéinémie essentielle, c'est-à-dire ne relevant pas d'une des causes précitées, sont encore rares, et les cas constatés chez l'enfant méritent d'être publiés.

Les premiers cas d'hypoprotéinémie idiopathique ont été décrits chez l'adulte, mais certains ont trait à des malades dont l'affection remonte à l'enfance. En 1933, Meyer et Taylor rapportent pour la première fois une telle anomalie chez un homme de 51 ans qui présentait des œdèmes d'évolution capricieuse et intermittente depuis l'âge de 4 ans. Ces œdèmes s'accompagnaient d'une hypoprotéinémie et de quelques signes d'insuffisance hépatique. D'autres cas analogues sont signalés ultérieurement : Cope et Goadby, en 1935, citent une jeune femme de 20 ans ; en 1937, Binger et Keith rapportent 3 cas d'hypoprotéinémie chez l'adulte avec œdème persistant de 3 à 5 ans ; en 1938, Johanssen décrit un syndrome identique chez une jeune femme de 25 ans dont les premières manifestations œdémateuses remontaient à l'âge de 3 ans. Plus tard encore, en 1942 Ryland, en 1946 Messinger, et en 1949 Albright rapportent également des observations d'hypoprotéinémie idiopathique chez des adultes de 24 et 27 ans ; ces auteurs signalent en plus la découverte d'une éosinophilie et l'échec habituel des régimes riches en protides et acides aminés.

Signalons aussi qu'en 1944 et 1946 MM. Fanconi et Schaffler ont rapporté deux cas d'hypoglobulinémie essentielle chez deux enfants de 1 an et de 14 ans et déjà les auteurs signalaient les œdèmes, l'hypoprotéinémie (qui consistait surtout en hypoglobulinémie), l'hypocalcémie responsable d'accidents de tétanie, la diminution de la résistance aux infections de ces deux petits malades, et la constatation d'une lymphopénie sanguine. Il n'y avait évidemment à cette date aucune étude électrophorétique.

Récemment, MM. Debré, Royer, Lestradet et Reiser, à propos d'un cas personnel, qui concernait un jeune garçon de 8 ans, rappellent les signes cliniques et biologiques de ces hypoprotéinémies idiopathiques, discutent l'évolution et la thérapeutique, énoncent les hypothèses pathogéniques et colligent entre 1936 et 1953 sept observations d'un tel trouble chez des enfants (observations de Thompson et Mc Quarrie — de Schick et Greenbaum — de Salcmosen — de Hertzog — de Bengt Jonnson — de Wyn-gaarden et Crawford — d'O'Donovan enfin).

Nous reproduisons ci-dessous le tableau résumé de ces sept observations et de celle de M. Debré, tableau dans lequel on trouvera les principales caractéristiques cliniques, biologiques, évolutives de ces cas (tableau I).

Depuis le rapport de MM. Debré, Royer, Lestradet et Reiser, d'autres observations concernant soit des adultes, soit des enfants, ont été publiées et nous retiendrons essentiellement celles concernant des enfants. Ce sont celles de MM.

Bound et Hackett, 1953,
Corbee', Malbrain, de Wisscher, 1954,
Fried et Henley, 1954,
Illingworth et Fingh, 1954 : 4 cas,
Delaitre et Fonty, 1954,
Dvorak, 1954,
Levesque et Coffin, 1953,
Fontan et Martin, 1955,
Schonenberg, 1954,
Walter Falk et Zvi Laron, 1955.

Avec notre Maître, le Professeur Bernheim, nous avons rapporté à la Société de Pédiatrie de Lyon, une observation d'hypo-

protéinémie essentielle aiguë et spontanément curable chez une petite fille de 8 ans, sans antécédent particulier.

Dans le tableau ci-dessous, nous donnons un résumé des différents symptômes cliniques, biologiques et évolutifs des dernières observations publiées en deux ans, soit de 1953 à 1955, et de la nôtre (tableau II).

Les deux tableaux, I et II, résument schématiquement et grossièrement les principales caractéristiques d'un tel trouble.

Rappelons donc simplement que le signe clinique fondamental est l'œdème. Ce sont des œdèmes blancs, mais qui varient autant par leur intensité que par leur évolution. Ils sont sujets à des rémissions totales ou partielles sans cause apparente et peuvent réapparaître ultérieurement d'une façon inattendue. Le deuxième symptôme fondamental — en dehors bien entendu de l'absence de toute perturbation rénale, hépatique, intestinale ou pancréatique et de toute étiologie carencielle — est représentée par l'hypoprotéinémie globale dont le taux le plus souvent est inférieur à 40 g %_{cc}. Mais si les œdèmes dominent incontestablement le tableau clinique, ils ne sont cependant pas toujours en rapport avec la baisse d'albumine. C'est cette association d'œdèmes et d'hypoprotéinémie qui avait fait parler jadis de « néphrose sans albuminurie ».

A ces deux symptômes essentiels, s'ajoutent, — quand le trouble persiste et dure — les conséquences habituelles de toute hypoprotéinémie prolongée quelles qu'en soient la nature et la cause exactes. C'est ainsi que sont notés, selon les observations, une anémie modérée, une tendance très exagérée aux infections intercurrentes, des troubles digestifs à type de diarrhée et une hépatomégalie modérée. Enfin, rappelons que dans leur article, MM. Debré, Royer, Lestrade et Reiser insistent sur trois points qui leur paraissent importants :

a) la fréquence relative de la tétanie hypocalcémique ; l'hypocalcémie affecte surtout le calcium lié et sa pathogénie reste obscure ; elle semble secondaire à un trouble de la résorption du calcium au niveau du tube digestif, et les troubles digestifs joueraient probablement un rôle dans sa genèse.

b) la variété très grande des fractions protéiques abaissées selon les observations : le trouble essentiel porte, en effet, plus sur le taux global de la protéinémie que sur les différentes frac-

TABLEAU II

Nom des Auteurs	Age du sujet	Notion de cas familiaux	Cédèmes	Hépatomégalie	Infections	Acid. de l'urée	Troubles digestifs	Eosinophilie	Ca _{ph} mg	Protéï-némie gr _{ph}	Sérum-album.	Globu-lines	Gamma-globulines	Amino-acidurie	Evolution
Bound	Naiss.	Une sœur décédée à 6 mois du même trouble.	++	0	++	0	0	0		40	25	15	0 %	+++	Chronicité
Corbell	Naiss.	Un deuxième enfant : anasarque néo-natal.	++	0	0	0	0	0	70	28	15	13	$\gamma = 9,8 \%$	0	
Fried	10 sem.	0	++	0	0	0	0	3 %	120	36			Fraction II		Guérison
Shöenberg	6 ans	0	++	0	0	++	0	0	58	23,6			6,5 %		Chronicité
Delaitre	22 mois	0	++	0	0	+	+	5 %		29,3	23,3	6	0 %		Guérison
Falk	11 ans	0	++	0				8 %		32	19	13	7,4 %	0	
Fontan	5 ans	0	++	0	0	++	+		68	32	19	13		+++	Chronicité
Lévesque	5 mois	Une sœur décédée : anasarque néo-natal.	++	0				2 %		43	30,5	12,5	0 %		
Bernheim	8 ans	0	++	0	0	0	0	0	104	30			Normal	0	Guérison
Livingworth	5 ans 11 mois	0	++	Hépat.	+		+			40,5	26,5	14	Normal		Décès à 6 ans
Livingworth	2 ans	0	++	0	++		++			36	20	16	Normal	Légère	Chronicité
Livingworth	7 mois 1/2	0	++	0	0	0	0			37	26	11			Guérison
Livingworth	3 ans	0	++	0	0	0	0			34	21	13		++	Guérison
Dvorak	Naiss.	0	++	0	0	0	0			34				++	

tions des protéines plasmatiques. L'électrophorèse précise le désordre protéique et donne des résultats un peu discordants. Tantôt le trouble est global (Fontan); parfois au contraire une seule fraction est particulièrement diminuée : albumine (Debré, Jonnson), globuline (Schick, Wýngaarden) ; dans certains cas on a pu noter une augmentation des alpha-globulines, voire des gamma-globulines (Jonnson) ; en fait, cette dernière fraction est le plus souvent abaissée comme nous le verrons.

c) la nécessité enfin de distinguer deux aspects évolutifs, l'un aigu et le plus souvent de bon pronostic, l'autre chronique, fait de poussées œdémateuses et de pronostic plus sévère (5 décès sur les observations des tableaux I et II sur 22 cas rapportés).

La meilleure connaissance de tels cas, l'extension des techniques d'examen ont permis actuellement d'apporter des données nouvelles au tableau clinique dressé par MM. Debré, Royer et Lestradet.

a) S'il s'agit effectivement indifféremment d'enfants de sexe masculin ou féminin, chez lesquels le début de l'affection se place à des âges variés, allant de 2 semaines à 7 ans, si les antécédents personnels sont nuls ou très communs (angines, urticaire, diathèse allergique), les antécédents pathologiques familiaux ne sont pas toujours aussi muets :

— le nourrisson atteint d'hypoprotéinémie idiopathique de Bound et Hackett était le quatrième enfant d'une famille dont l'aînée, une fille, était décédée à 6 mois dans un tableau d'anasarque évoluant depuis l'âge de 7 semaines et accompagné d'une hypoprotéinémie à 30 g %.

— la sœur aînée du malade de MM. Lévesque et Coffin, décédée 4 heures après la naissance, était venue au monde avec un anasarque considérable.

— le nourrisson malade de MM. Corbeel, Malbrain et de Wisscher était un premier enfant — le deuxième enfant de cette famille mourut à la naissance; il présentait un tableau d'anasarque et le sérum prélevé immédiatement après la mort montra une protéinémie à 8 g %. Il est intéressant, de plus, de noter que dans ce dernier cas, la mère était atteinte de néphropathie gravidique et avait elle-même une hypoprotidémie à 42 g %, mais qui disparut secondairement.

De cela, il résulte que :

- des **cas familiaux** peuvent être observés,
- l'hypoprotéinémie peut être **congénitale** avec des œdèmes notés dès la naissance (Corbeel, Bound, Dvorak, Lévesque),
- le plus souvent les œdèmes apparaissent dans les premières semaines de la vie, parfois même au cours de l'adolescence seulement (Albright, Johansen, Rytand),
- l'existence de cas familiaux est un argument en faveur d'un **trouble génétique héréditaire** des enzymes présidant au métabolisme protéique, expliquant l'hypoproténémie,
- l'absence d'antécédents héréditaires est le cas habituel sauf pour les cas de Corbeel et de Dvorak, où on notait une néphropathie gravidique chez la mère, avec hypoprotéinémie.

b) Une tendance très exagérée aux infections intercurrentes avait déjà été notée au cours des hypoprotéinémies idiopathiques. Le malade de Thompson présenta une pneumonie, une coqueluche et décéda au décours d'une oto-mastoïdite compliquée de bronchopneumonie. Dans le cas de Hertzog, il y eut également une bronchopneumonie grave. Le malade de MM. Debré et Royer fit un érysipèle de la paroi abdominale. Celui de O'Donovan fit deux pneumonies dans un court laps de temps.

Dans les observations ultérieures on retrouve également cette tendance aux infections intercurrentes : le nourrisson de Bound et Hackett fit sans interruption des foyers disséminés d'ostéomyélite, des arthrites purulentes et des épisodes pulmonaires de plus en plus résistants aux différents antibiotiques usuels.

Une telle réceptivité aux infections fut logiquement rapportée à un déficit en gamma-globulines et en fait la plupart des observations récentes mentionnent un tel fait. C'est ainsi qu'une hypogamma-globulinémie, voire même une agamma-globulinémie, est signalée dans les observations de Bound, Wyngaarden, Schick, Fried, Schonenberg, Delaitre, Fontan et Lévesque. Or, si le nourrisson de Bound présenta de multiples infections, d'autres observations où existait un net déficit des gamma-globulines n'avaient pas cette susceptibilité particulière aux infections. Ainsi, en cas d'hypoprotéinémie idiopathique, on observe donc fréquemment une hypogamma-globulinémie, qu'il y ait ou non tendance aux infections répétées.

Peut-être, l'hypogamma-globulinémie est-elle secondaire à l'hypoalbuminémie, et ainsi que l'a montré Gitlin, il est possible que les œdèmes aggravent l'hypogamma-globulinémie, puisqu'ils augmentent le volume extra-vasculaire et que les gamma-globulines extra-vasculaires sont en équilibre dynamique avec les gamma-globulines intra-vasculaires comme nous l'avons vu. De plus, il est exceptionnel qu'il y ait agamma-globulinémie absolue et le plus souvent les malades atteints sont capables de fabriquer certains anticorps. Enfin, nous le verrons, l'hypoprotéinémie idiopathique peut être due à un catabolisme excessif de l'albumine, alors que l'agamma-globulinémie est bien plus vraisemblablement un défaut de synthèse : une telle différence du trouble métabolique initial expliquerait peut-être pourquoi la tendance aux infections répétées est beaucoup plus rare dans l'hypoprotéinémie que dans l'agamma-globulinémie. Enfin, il n'est pas inutile de noter que le plus souvent, sauf dans l'observation de Delaitre et Fonty, des injections d'albumine seules suffisent à ramener le taux de gamma-globulines à la normale.

Il est donc probable que dans les cas où il y a une tendance exagérée aux infections, comme chez l'enfant de Bound, il y a deux troubles associés : hypoprotéinémie d'une part et agamma-globulinémie d'autre part. Dans les autres cas, les infections possibles, mais rarement intenses, ne relèvent que d'un déficit du taux des gamma-globulines, déficit lui-même sous la dépendance de l'hypoprotéinémie.

c) Le troisième point récent sur lequel on insiste actuellement est la **possibilité d'une amino-acidurie** décelée par chromatographie urinaire. Une telle amino-acidurie a été trouvée par Dvorak, Bound et Fontan. Elle n'a pas été retrouvée par Corbeel, Falk, Schick ; nous-même ne l'avons pas constatée dans notre cas. Son mécanisme reste obscur et on peut se demander si elle n'est pas secondaire à un trouble de la réabsorption tubulaire des phosphates.

Au terme de cette étude, restent trois problèmes à poser :

- a) pathogénie de l'hypoprotéinémie,
- b) relation entre hypoprotéinémie et hypogamma-globulinémie,
- c) origine réelle de cette hypoprotéinémie idiopathique.

a) **Pathogénie de l'hypoprotéinémie.** Dans l'état actuel de nos connaissances, tout se limite à des hypothèses. Le taux plasmatique des diverses protéines demeure habituellement constant parce que les processus anaboliques équilibrent le catabolisme azoté. L'hypoprotéinémie peut donc résulter d'un défaut de synthèse, ou bien se produire à la faveur d'un catabolisme excessif.

Les travaux d'Albright dans un cas d'hypoprotéinémie idiopathique chez un jeune homme de 17 ans, les études avec l'albumine marquée à l'iode (31), montrent que l'organisme utiliserait trop rapidement l'albumine et sont donc en faveur d'un catabolisme protéique exagéré. Cependant, le fait qu'il existe toujours malgré tout, des quantités relativement considérables d'albumine dans le sérum, les bilans azotés positifs, la guérison possible temporaire ou définitive de l'anomalie protéidique par les transfusions de sang ou de plasma sont contre l'exagération de ce catabolisme et plaident en faveur d'un défaut de synthèse protéique. MM. Debré, Royer et Lestrade évoquent la « possibilité d'une anomalie constitutionnelle ou acquise des systèmes enzymatiques qui président à la synthèse des albumines plasmatiques ». La constatation d'une hyperamino-acidurie — probablement d'origine rénale — renforce l'idée d'un dérèglement enzymatique ; elle serait la traduction d'un trouble plus généralisé qui s'opposerait à un anabolisme suffisant des protéines sanguines. On parle donc — sans preuve formelle — d'un défaut de synthèse protéique, qu'il s'agisse d'anomalie acquise ou constitutionnelle.

b) L'**origine** même de cette hypoprotéinémie, de ce défaut de synthèse est difficile à affirmer. Les tests hépatiques de floculation ne sont pas perturbés mais on sait que ceux-ci dépendent de l'interaction de plusieurs fractions plasmatiques. Surtout, on ne peut pas éliminer entièrement l'hypothèse d'une hypoprotéinémie secondaire à une atteinte hépatique ; dans tous les cas où les examens anatomo-pathologiques ont été pratiqués (Jonsson, Debré, O'Donovan, Corbeel, Bound, Thompson) on a retrouvé une lésion hépatique toujours identique : « lésion de nécrose légère, parcellaire, siégeant dans la région périphérique du lobule hépatique ». Ce fait doit être retenu bien que cette lésion soit le plus souvent minime et qu'elle ne diffère que peu des lésions observées au niveau du foie dans les hypoprotéinémies de cause connue. En tout cas, il reste bien entendu que la cause réelle de cette atteinte hépatique est bien mystérieuse.

c) Reste à préciser la relation qui existe entre le déficit en gamma-globulines et l'hypoprotéinémie. Nous avons vu la fréquence avec laquelle ces deux troubles sont associés. L'hypogamma-globulinémie paraît être en partie sous la dépendance de l'hypoprotéinémie elle-même, des œdèmes et d'un catabolisme excessif (en effet, Bendich et Kabat ont trouvé une période « de demi-vie » raccourcie de 3 à 4 jours dans ce cas). Une telle hypogamma-globulinémie peut aussi être rencontrée dans certains cas d'hypoprotéinémie secondaire (syndrome néphrotique, hypoprotéinémie nutritionnelle). Par contre, le fait que protéines sanguines et gamma-globulines n'ont pas la même origine, l'inconstance de l'hypogamma-globulinémie au cours de l'hypoprotéinémie, la dissociation qui existe fréquemment entre un déficit de gamma-globulines joint à l'hypoprotéinémie et l'absence d'infections répétées, la possibilité que conservent ces malades de fabriquer des anticorps et cela malgré parfois un taux très bas de gamma-globulines, font que l'on doit séparer nettement plusieurs faits ; il existe :

- une hypoprotéinémie idiopathique simple,
- une hypoprotéinémie avec hypogamma-globulinémie; cette dernière sous la dépendance probable de l'hypoprotéinémie et n'entraînant pas obligatoirement une susceptibilité particulière aux infections,
- une hypo ou même une agamma-globulinémie isolée, sans œdème et sans hypoprotéinémie.

Sans doute, certains ont-ils avancé que le désordre enzymatique qui empêche le foie de fabriquer les albumines pourrait gêner également la synthèse extra-hépatique des globulines. Mais ce n'est là qu'une hypothèse et il convient — dans l'incertitude où l'on est encore de leur pathogénie — de dissocier les faits. Entre hypoprotéinémie idiopathique et agamma-globulinémie il y a sans doute des parentés et des formes de transition. Parmi ces formes de transition nous avons déjà vu des observations où à l'hypoprotéinémie s'associe une hypogamma-globulinémie ; nous avons vu aussi qu'il n'était pas impossible de penser que dans certains cas il y ait association de deux troubles distincts : hypoprotéinémie d'une part et agamma-globulinémie d'autre part (observation de Bound). Avant d'envisager l'étude des agamma-glo-

bulinémies proprement dites, nous étudierons encore rapidement une forme particulière décrite sous le nom de « dysprotéinémie familiale idiopathique » par Hamburger et Petermann.

3° DYSPROTÉINÉMIE FAMILIALE IDIOPATHIQUE

En 1949, Hamburger et Petermann ont étudié une famille où quatre adultes, membres d'une même génération, deux de leurs oncles paternels et quatre membres de leur seconde génération, présentaient différents symptômes associés, à savoir : une hypoprotéinémie modérée — une dysprotéinémie (anomalie du taux de répartition des différentes fractions protéiques sur le tracé électrophorétique) et des modifications périphériques vasculaires qui traduisaient une infériorité constitutionnelle de ce système vasculaire, avec diminution de l'indice oscillométrique et œdèmes périphériques. Cette étude portait donc sur dix membres de la même famille ; l'hypoprotéinémie était très modérée et en tout cas à un taux insuffisant pour déterminer par elle-même des œdèmes ; la dysprotéinémie était variable, portant tantôt sur une seule fraction, tantôt sur deux fractions, mais en règle générale on notait une hypogamma-globulinémie. Il n'y avait aucune anomalie de l'excrétion urinaire des acides aminés. A propos de ce trouble, Hamburger et Petermann affirment sa nature idiopathique et suggèrent l'intervention d'un facteur génétique. Ils proposent le terme de « dysprotéinémie familiale idiopathique ».

Au terme de cette étude, il apparaît qu'un **déficit en gamma-globulines**, en tant que manifestation d'un trouble intéressant l'ensemble des protéines sanguines, peut s'observer en différentes circonstances. Le mécanisme responsable de cette altération peut être, selon Janeway :

a) **une insuffisance dans la synthèse des protéines**, que cette insuffisance soit :

— congénitale (hypoprotéinémie congénitale et dysprotéinémie familiale idiopathique), ou

— acquise (hypoprotéinémie alimentaire et hypoprotéinémie idiopathique),

b) **un catabolisme excessif des protéines sanguines** (certains cas d'hypoprotéinémie idiopathique),

c) **une perte excessive des protéines sanguines par l'urine** (syndrome néphrotique), **par la peau** (brûlures et eczéma), **par perturbations intestinales** (entérite, colite) ou encore par **hémorragie**.

Mais dans tous ces cas il y a simple déficit en gamma-globulines et non agamma-globulinémie. La sensibilité accrue aux infections est contingente, sauf dans le syndrome néphrotique, pour lequel la cause de cette hypersensibilité n'est pas complètement élucidée, d'autant que l'hypogamma-globulinémie est en réalité inconstante dans la néphrose.

De telles hypogamma-globulinémies, intégrées dans le cadre des troubles intéressant l'ensemble des protéines sanguines, doivent être distinguées des déficits en gamma-globulines isolés, c'est-à-dire sans altération concomitante des autres fractions protéiques.

4° LES HYPOGAMMA-GLOBULINÉMIES ET LES AGAMMA-GLOBULINÉMIES

En mai 1952, le Docteur Ogden Bruton (du Walter Reed Army Hospital) présentait devant la Société de Pédiatrie de Washington le cas inhabituel d'un enfant qui associait une absence complète de gamma-globulines dans son sérum et un tableau d'infections bactériennes graves récidivantes.

Il s'agissait en l'occurrence d'un petit garçon de 4 ans $\frac{1}{2}$ qui avait eu déjà une varicelle et une rubéole compliquée de pneumonie; il avait été vacciné normalement contre la variole, la diphtérie et le tétanos. En trois ans, soit de 4 ans $\frac{1}{2}$ à 7 ans $\frac{1}{2}$, il fit 19 infections graves, parmi lesquelles on retient essentiellement 5 otites, 3 pneumonies, 3 épisodes d'oreillons, de nombreuses pharyngites, des syndromes gastro-intestinaux et 2 épisodes septicémiques avec hémoculture positive au pneumocoque (types XIV et XXXIII). En dehors des hémocultures, tous les examens de laboratoire restèrent — comme l'examen clinique lui-même — rigoureusement négatifs. La numération-formule révélait une leucocytose importante avec polynucléose; les examens d'urines étaient

négatifs. La recherche d'un foyer infectieux latent : dentaire, sinusal, mastoïdien, amygdalien, bronchique, osseux, rénal, cardiaque, resta sans résultat. Les tests hépatiques étaient normaux. Une biopsie hépatique, un myélogramme n'apportèrent aucune raison à ce tableau clinique si particulier. Cuti-réaction et intra-dermo-réaction à la tuberculine étaient négatives. Les protéines totales étaient au taux de 60 g % et le rapport albumine/globuline voisin de la normale à 1,8.

Cependant, recherchant un défaut dans les processus d'immunité, l'auteur constata les faits suivants :

a) à 8 ans, le test de Schick était encore positif alors que l'enfant avait déjà été vacciné,

b) à la suite d'une vaccination T.A.B., on ne trouva dans le sang aucun anticorps typhique,

c) malgré 3 épisodes d'oreillons, la réaction de fixation du complément pour les oreillons était encore négative, 22 jours après la dernière attaque ourlienne,

d) l'injection d'un autovaccin préparé à partir du pneumocoque isolé dans l'hémoculture et donné à titre thérapeutique n'entraîna la production d'aucun anticorps pneumococcique ; il en fut de même avec un autovaccin préparé à partir des 6 pneumocoques différents,

e) enfin, et surtout, des électrophorèses répétées révélaient une absence complète de gamma-globulines (malheureusement l'auteur n'indique pas la technique utilisée pour l'électrophorèse).

A cette étude clinique et biologique très détaillée, Bruton ajoute les faits importants suivants :

— les antibiotiques ou la chimiothérapie sulfamidée guérissent les poussées aiguës mais n'empêchent pas leur récurrence.

— des injections mensuelles de gamma-globulines (20 cc. de gamma-globuline sérique humaine contenant 3,2 g de gamma-globulines) suffisent à faire réapparaître le clocher des gamma-globulines à l'électrophorèse et empêchent la répétition des accidents infectieux ; les injections de gamma-globulines substitutives auraient donc une action préventive nette. Pendant les 14 mois qui suivirent la première injection et pendant lesquels l'enfant fut observé, il n'y eut, en effet, aucune reprise des phénomènes qui évoluaient sans arrêt depuis trois ans.

Ainsi, par cette première observation, O. Bruton donnait déjà une description complète de cette anomalie :

- début dans le jeune âge,
- tableau d'infections bactériennes graves récidivantes,
- absence de toute cause organique viscérale pouvant expliquer ce tableau clinique,
- impossibilité pour le sujet de fabriquer des anticorps non seulement à la suite des épisodes infectieux, mais aussi à l'occasion de l'injection de divers antigènes,
- absence de gamma-globulines sériques à l'électrophorèse,
- rôle protecteur, bien que temporaire, des injections de gamma-globulines à titre substitutif.

Dans son commentaire, Bruton soulève déjà quelques hypothèses :

a) l'usage des antibiotiques et la pratique de plus en plus courante de l'électrophorèse amèneront la découverte d'autres cas semblables ; il est possible, en effet, dit l'auteur, qu'avant les antibiotiques ces enfants succombaient aux infections,

b) le trouble initial se discute : dysfonction congénitale ou acquise dans le mécanisme de synthèse des gamma-globulines ?

c) l'auteur :

- cite les travaux de Felton sur la formation d'anticorps qui signalait dans quelques cas l'impossibilité de s'immuniser ("immunological paralysis"),

- insiste sur le fait qu'il ne faut absolument pas confondre anticorps et gamma-globulines,

- rapproche ce tableau clinique de la susceptibilité particulière des néphrotiques pour les infections pneumococciques, susceptibilité que l'on est en droit d'attribuer à l'hypogamma-globulinémie constatée chez ces malades,

- enfin, propose le terme d' « **agamma-globulinémie** » pour dénommer cette anomalie.

Cette observation princeps a entraîné, en Amérique d'abord, puis dans différents pays, la publication d'un grand nombre de cas semblables. Ces différentes observations que nous rappellerons brièvement ont chacune l'intérêt de procurer peut-être quel-

ques bases de plus dans l'édification de telle ou telle théorie pathogénique. A propos de chacune d'elles nous insisterons surtout sur les faits particuliers qu'elle apporte.

Bruton lui-même, en novembre 1952, avec Gitlin et Janeway, rapporta deux nouveaux cas : ces deux cas concernaient des enfants âgés approximativement de 9 ans et qui présentaient de multiples infections depuis leur première enfance. Parmi ces infections, on notait surtout des infections cutanées, oculaires, otitiques, pulmonaires, articulaires et même des épisodes méningés : l'un fit, en effet, une méningite à *Hémophilus influenzae* et le second deux méningites, l'une à méningocoque, l'autre à pneumocoque. Les germes microbiens les plus habituellement en cause étaient le pneumocoque et le staphylocoque doré. Malgré la répétition et la sévérité de ces infections, ces enfants avaient un développement physique normal, réagissaient bien aux différents antibiotiques, et comme dans l'observation initiale, avaient un examen clinique négatif. Chez eux non plus, on ne put mettre en évidence d'anticorps sériques spécifiques à la suite d'injections de toxine de bacille diphtérique, tétanique ou pertussis; de même, avec des antigènes pneumococciques et les virus A et B de la grippe. Si le rapport albumine/globuline et la protéinémie totale étaient à des taux normaux, par contre l'électrophorèse du sérum sur papier révélait l'absence de gamma-globulines et le taux de gamma-globulines par les méthodes immuno-chimiques était infime. Une telle anomalie ne fut retrouvée ni chez les parents, ni chez les grands-parents de ces enfants.

En 1953, Janeway, Apt et Gitlin rassemblent 9 cas d'agammaglobulinémie. Dans ces 9 cas, le tableau clinique était fait d'infections multiples, ayant évolué pratiquement depuis la naissance; l'électrophorèse sur papier et avec l'appareil de Tiselius ne révélait pas de gamma-globulines sériques; les études immuno-chimiques montraient une gamma-globulinémie inférieure à 30 mg %.

Des recherches anatomiques, chez un malade décédé, et par ponction-biopsie dans un autre cas, indiquaient la rareté des lymphocytes et la pauvreté, voire même l'absence, de gamma-globulines tissulaires, cela par les méthodes immuno-histo-chimiques.

De plus, les auteurs insistent sur quelques points particuliers qui leur paraissent utiles à retenir :

- a) les 9 cas observés étaient tous des **garçons**,

b) dans un des cas, le frère de l'enfant atteint et un de ses oncles maternels étaient décédés en bas âge dans un tableau d'infections bactériennes récidivantes.

Les deux notions précédentes autorisent les auteurs à penser que l'affection est **congénitale** et qu'elle se transmet selon le mode d'une **hérédité liée au sexe**.

c) les symptômes essentiels pour parler d'agamma-globulinémie sont le tableau clinique si particulier et l'absence du pic « gamma » à l'électrophorèse. Cependant, l'absence d'iso-hémagglutinines dans le sang de ces malades serait un bon test de présomption.

d) si ces sujets sont très sensibles aux infections bactériennes, par contre, ils auraient des réponses normales vis-à-vis des infections virales habituelles, en particulier celles de l'enfant qui n'auraient chez eux aucun caractère alarmant. Il y aurait là un contraste assez singulier.

e) enfin, l'**injection de gamma-globulines à titre substitutif et à raison de 0,1 g par Kg de poids** et par mois, de globuline sérique d'origine humaine suffirait à exercer une action prophylactique.

Cependant il est à noter que la durée d'observation de ces 9 enfants a été limitée et que les données évolutives sont peut-être à modifier.

En 1954, dans les Archives Françaises de Pédiatrie, Corbeel, Lahey et Guest rapportent 4 cas analogues mais avec cependant quelques variantes dans la symptomatologie clinique et biologique.

Leur première observation concerne un nourrisson de sexe masculin, dont un frère est décédé à l'âge de 6 mois de broncho-pneumonie, mais quatre autres enfants et les parents sont en bonne santé. Depuis l'âge de 7 mois, ce nourrisson est atteint d'infections rhino-pharyngées et broncho-alvéolaires répétées, et surtout, à l'âge de 16 mois, il présenta une varicelle dont les éruptions se succédèrent pendant 50 jours. (Le diagnostic de varicelle fut confirmé par la biopsie cutanée d'une vésicule.) L'électrophorèse sur papier révèle l'absence complète de gamma-globulines et ce fait fut confirmé et contrôlé à l'appareil de Tiselius. La concentration relative de chaque composant donnait : albumine, 47,1 % — alpha 1, 11,5 % — alpha 2, 23 % — bêta, 18,3 % — gamma, 0 %. Malheureusement, il semble que les

auteurs n'aient pas étudié le calcul des mobilités. La détermination chimique des gamma-globulines indiquait le taux de 20 mg %.

Les points particuliers dans cette observation sont les suivants :

- constatation d'une hépatomégalie très nette dès l'âge de 16 mois, donc au début même de la varicelle,
- relative leucopénie avec surtout neutropénie et lymphocytose et cela à des examens répétés,
- association, dès le début, d'un syndrome hémorragique cutané et muqueux avec temps de saignement supérieur à deux heures, signe du lacet positif, plaquettes qualitativement et quantitativement normales, et anomalies dans la consommation sérique de la prothrombine, de la fibrinolyse et du temps de coagulation du plasma recalcifié,
- des injections de gamma-globulines à raison de 20 cc. intramusculaires, soit 3,2 g de gamma-globulines, tous les quinze jours entraînent une amélioration rapide de l'état général et des lésions cutanées et une amélioration beaucoup plus lente des troubles de la crase sanguine. Fait plus intéressant encore, un mois seulement après l'arrêt des injections il y eut reprise des phénomènes infectieux: rhino-pharyngite, pneumonie et panaris unguéal, mais sans récurrence des troubles de la crase sanguine.

La deuxième observation concerne une fillette de 11 ans, mais, si l'hypogamma-globulinémie fut découverte seulement à cet âge, les infections rhino-pharyngées et broncho-pulmonaires répétées évoluaient cependant depuis l'âge de 3 ans. De 3 à 9 ans, en effet, se succédèrent 10 épisodes pneumoniques, vérifiés radiologiquement et affectant le plus souvent le poumon droit, et quelquefois le poumon gauche. On ne notait ici ni hépatomégalie, ni leucopénie, ni lymphocytose ; il n'y eut aucun épisode septicémique, aucune infection cutanée et on retenait seulement une hypotrophie staturo-pondérale, une relative hypoprotéinémie globale avec une élévation du rapport albumine/globuline à 4,9. A l'âge de 9 ans, la découverte radiologique de bronchectasies des lobes inférieur et moyen droits entraîna une lobectomie dont les suites furent troublées : épanchements pleuraux récidivants et répétition, comme avant l'intervention, des épisodes infectieux broncho-pulmonaires. C'est à cette date que l'on constata le déficit en gamma-globulines, à savoir :

— détermination immuno-chimique : 65 mg % au lieu de 750 mg % (chiffre normal à cet âge),

— électrophorèse sur papier : gamma-globulines = 1,38 % des protéines totales,

— électrophorèse (Tisélius) : gamma-globulines = 1,1 % des protéines totales.

Là encore, dans cette observation, quelques particularités :

— le début clinique, au moins apparent, remonte à l'âge de 3 ans seulement, et en l'occurrence il est à noter qu'il s'agissait d'une fille,

— les accidents infectieux répétés sont localisés électivement à l'appareil respiratoire, et la dilatation des bronches est-elle primitive ou secondaire à ces infections répétées ?

— élévation du rapport albumine/globuline (par suite du déficit en globulines),

— l'enfant avait eu une varicelle banale, avait été vaccinée normalement contre la variole (avec une cicatrice primaire) et contre la diphtérie et le tétanos ; la réaction de Schick était normalement négative. Une vaccination contre la typhoïde entraîna l'apparition d'agglutinines anti A et anti B mais aucune agglutinine anti O et anti H,

— et là encore l'injection de gamma-globulines substitutives a eu un heureux effet et sur les infections et sur l'état général, en particulier, régression de l'hypotrophie staturo-pondérale.

La troisième observation concerne encore un nourrisson de sexe masculin, dont les premières manifestations pathologiques ont débuté à l'âge de 1 mois à la suite, semble-t-il, d'une varicelle banale.

Dès l'âge de 1 an il présenta des poussées fébriles avec toux coqueluchoïde et de 2 à 7 ans de nombreux épisodes infectieux répétés des voies respiratoires, qu'une bronchographie lipiodolée attribua à la présence de broncheectasies des lobes supérieur et moyen droits. L'électrophorèse sur papier révéla un taux de gamma-globulines à moins de 1,6 % du taux total des protéines, taux que les méthodes chimiques fixèrent à moins de 20 mg %.

Les points particuliers sont ici les suivants :

— absence d'antécédents héréditaires ou collatéraux. On retient seulement le fait que l'enfant était un « retardé »,

— constatation d'hépatomégalie,

- leucocytose importante avec polynucléose,
- constatation de troubles de la crase sanguine avec anomalies de la consommation sérique de la prothrombine et de la fibrinolyse,
- enfin, heureux effets des injections de gamma-globulines (6 cc. tous les 15 jours, soit 960 mg), qui, associées évidemment à la lobectomie entraînèrent une amélioration générale importante et la disparition des anomalies de la crase sanguine.

La quatrième observation concerne un nourrisson de sexe masculin, dont les premières atteintes infectieuses remontaient à l'âge de 4 mois $\frac{1}{2}$. A 1 an, il présenta une staphylococcie cutanée du visage, du dos et des fesses, qui, malgré les antibiotiques, dura 4 mois et entraîna des abcès multiples et disséminés. Parallèlement, pleurésie purulente gauche et hémoculture positive au staphylocoque doré. Après drainage de l'abcès pleural et traitement antibiotique, apparurent des signes radiologiques d'ostéomyélite costale et secondairement persistance d'une fistulisation. Les différents antibiotiques actifs in vitro contre le staphylocoque causal, ne parvinrent pas à avoir raison de l'infection. Or, l'électrophorèse à l'appareil de Tiselius révéla que les gamma-globulines ne constituaient que 4 % des protéines totales et, déterminé immuno-chimiquement, le taux des gamma-globulines était de 280 mg %.

On retiendra encore ici quelques détails :

- existence d'une leucocytose importante mais avec seulement 43 % de polynucléaires,
- action favorable des gamma-globulines substitutives à la dose de 100 mg par Kg de poids tous les 15 jours, qui entraînèrent une véritable transformation de l'état général et la cicatrisation de la plaie avec guérison de l'ostéomyélite. Une diminution de cette dose entraîna la réapparition des troubles infectieux et l'enfant fut donc maintenu à la dose de 100 mg par Kg tous les 15 jours. Il apparut donc qu'il fallait une certaine quantité de gamma-globulines pour assurer l'immunité,
- enfin, dans ce cas aussi, on constata une anomalie dans l'activité fibrinolytique du sang, activité qui était augmentée.

Tableau résumé des électrophorèses des 4 cas de
MM. Corbeel, Lahey et Guest

	Albumine	Alpha 1	Alpha 2	Bêta	Gamma
Cas 1	47,1 %	11,5 %	23 %	18,3 %	0 %
Cas 2.	65 %	4,3 %	8,9 %	16,1 %	1,38 %
Cas 3.	65 %	6,3 %	12,7 %	14,4 %	1,6 %
Cas 4.....	42 %	16 %	27 %	11 %	4 %

Ce sont encore des observations analogues qui sont rapportées par Jean, Good, Laski et Donnough O'Brien. L'enfant décrit par Jean avait 7 ans $\frac{1}{2}$ et avait un passé chargé d'épisodes infectieux et pulmonaires greffés sur une dilatation des bronches ; il n'y avait pas d'hypoprotéinémie, mais par contre une véritable agamma-globulinémie à l'électrophorèse sur papier, où le pourcentage des gamma-globulines n'excédait pas 1 %. Une injection hebdomadaire de 6 cc. de gamma-globulines non spécifiques suffit à provoquer une amélioration clinique évidente et à enrayer les poussées infectieuses. Le cas rapporté par Laski, en 1954, dans l'*American Journal of Disease of Children*, est assez particulier : il concerne un enfant de 7 ans qui depuis l'âge de 8 mois présentait des épisodes infectieux incessants et chez qui on constata, tant par les méthodes de précipitation que par l'électrophorèse sur papier et par les méthodes immuno-chimiques, une absence virtuelle de gamma-globulines (taux inférieur à 20 mg % par les études chimiques et le pic des gamma-globulines à l'électrophorèse ne représentait que 0,2 % du taux des protéines totales). Comme il est habituel, on ne trouvait pas d'antitoxine diphtérique dans son sérum après vaccination diphtérique et il n'existait pas d'agglutinines anti A ou anti B chez cet enfant, qui était du groupe O. Mais surtout — fait singulier — on notait une leucopénie avec neutropénie, au moment des poussées infectieuses, cette neutropénie ayant donc une allure cyclique. Il semble bien qu'aucun autre cas analogue, réunissant une agamma-globulinémie et une neutropénie cyclique, n'ait encore été signalé.

Donnough O'Brien a publié un cas classique d'agamma-globulinémie chez un enfant de 8 mois. L'originalité de son observation tient au fait que si les injections substitutives de gamma-globuli-

nes — à raison de 250 mg de gamma-globulines par semaine — entraînèrent une élévation du taux des gamma-globulines, par contre elles n'enrayèrent pas les poussées infectieuses récidivantes.

Jusqu'à cette année, R. Good a trouvé et étudié 7 cas d'agamma-globulinémies et parmi ces 7 cas, 5 concernent des enfants, représentant 3 familles. Dans les 5 observations, il s'agit uniquement de garçons ; mais si les observations de Good ne diffèrent que peu cliniquement ou biologiquement des précédentes, nous verrons plus loin leur intérêt dans la recherche du mécanisme du trouble primitif, car R. Good s'est surtout attaché à une étude expérimentale de ces cas, de même d'ailleurs que Craig, Gitlin et Jewett.

Hayles, Stickler et Mc Kenzie ont publié également, en 1954, 3 cas personnels, intéressants surtout par leur évolution. Dans les 3 cas, il s'agit de garçons, l'un est un nourrisson de 5 mois, les deux autres sont âgés de 9 ans, mais l'interrogatoire des parents apprend que les premiers troubles remontent à l'âge de 18 mois pour l'un, et 2 ans pour l'autre. Tous les trois ont un passé infectieux chargé (rhino-pharyngite, broncho-alvéolite, pneumonie, otite, stomatite, conjonctivite purulente, arthrite, méningite purulente, pyodermite) et tous les trois ont une complète absence de gamma-globulines à l'électrophorèse sur papier et à l'électrophorèse libre de Tiselius. Seul un de ces trois enfants avait été antérieurement vacciné et d'ailleurs avec succès. Les examens de laboratoire courants n'apportèrent dans ces cas aucune note originale, si ce n'est une relative hypoprotéinémie globale avec élévation du rapport albumine/globuline chez les deux enfants âgés de 9 ans. Le nourrisson mourut à l'âge de 5 mois avant toute thérapeutique globulinique, mais il est intéressant de noter que les antibiotiques n'ont pas dans ce cas empêché l'évolution fatale de la pneumonie terminale. Les constatations anatomiques seront rapportées ultérieurement. Quant aux deux enfants âgés de 9 ans, au moment de leur observation, ils furent traités tous deux par des injections bimensuelles de gamma-globulines : injections de 2 cc. chacune contenant 0,3 g de gamma-globuline humaine. Dans les deux cas, il y eut une influence favorable immédiate tant sur l'élément infectieux que sur l'état général. Pratiquement, par contre, aucune modification du tracé électrophorétique ne fut observée. Surtout, dans un des cas, malgré les injections régulières,

il y eut reprise de phénomènes infectieux et décès dans un tableau d'œdèmes généralisés avec des lésions rappelant l'amylose viscérale à la vérification. L'autre cas n'a été observé qu'un seul mois après l'amélioration initiale et on ne peut juger de l'évolution ultérieure.

Delaitre et Fonty ont rapporté, en février 1955, devant la Société des Hôpitaux de Paris, un cas d'agamma-globulinémie congénitale, intéressant par certains points :

— il s'agissait d'un nourrisson fille, âgée de 13 mois, qui infectée à la naissance, présentait de nombreux épisodes infectieux (pyodermites, trachéo-bronchites, furoncles, bronchites, otites) et des poussées fébriles anormalement fréquentes. Aucun antécédent familial analogue,

— la protéinémie totale était à peu près normale. Par contre, le rapport albumine/globuline était élevé et la réaction de Kunkel au sulfate de zinc était négative. Les électrophorèses sur papier et avec l'appareil de Tiselius révélaient une absence complète de gamma-globulines,

— l'évolution est intéressante : dans un premier temps l'enfant reçut 7 injections de 300 mg chacune de gamma-globulines d'origine placentaire ; or, pendant cette période des poussées fébriles réapparurent et l'enfant fit une bronchite aiguë et une otite purulente. Dans un deuxième temps, elle reçut pendant deux mois 6 injections par mois de 600 mg de gamma-globulines d'origine placentaire : il n'y eut alors aucune poussée infectieuse. Une tentative de diminution de cette dernière dose entraîna la récurrence des phénomènes infectieux. Il n'y eut parallèlement à l'amélioration clinique aucune réapparition de gamma-globulines sur le cliché électrophorétique.

Plus récemment, Kulneff rapporte trois cas d'agamma-globulinémie congénitale : dans ces 3 cas, il s'agissait uniquement de garçons :

— les premières manifestations remontaient à la première année de la vie et furent incessantes jusqu'au moment de l'observation, c'est-à-dire 9 ans, 6 ans et 5 ans,

— les manifestations infectieuses furent particulièrement intenses et fréquentes : otites, sinusites, pneumonies, méningites, ostéomyélites, arthrites, pyodermites, et furent traitées avec plus ou moins de succès par les sulfamides et les antibiotiques,

— l'électrophorèse sur papier a permis de constater à plusieurs reprises que la globuline gamma manquait presque complètement. L'électrophorèse libre d'après Tiselius a montré que seule la globuline gamma était absente ; enfin les trois sérums ont pu être examinés à l'ultra-centrifugation et on a constaté que la fraction désignée sous le nom de composé 4,5 S était toujours présente, alors que le composé 7 S manquait complètement,

— enfin, fait capital, deux de ces enfants étaient des frères issus de mêmes parents, et le troisième semblait issu d'une souche étroitement apparentée aux deux premiers.

Ainsi, depuis l'observation initiale de Bruton, en mai 1952, **30 cas analogues ont été rapportés** dans la littérature mondiale. Mais il convient encore d'en rapprocher deux observations qui nous paraissent relever du même trouble.

En 1953, Bound et Hackett ont publié une observation d'hypoprotéinémie idiopathique avec œdème et hyperamino-acidurie. Il semble qu'à cette description, les auteurs aient pu ajouter « et agamma-globulinémie ». En effet, si on fait abstraction de l'hypoprotéinémie globale, des œdèmes et de l'hyperamino-acidurie, on retrouve ici les éléments caractéristiques des observations précédentes :

— manifestations infectieuses récidivantes et débutant dans le jeune âge ; le malade de Bound fit plusieurs poussées fébriles inexpliquées, des bronchites à répétition et plusieurs foyers d'ostéomyélite (fémur et humérus),

— absence de gamma-globulines à l'électrophorèse,

— notion de cas familiaux ; en effet, cet enfant, qui était le quatrième d'une famille où les parents étaient en bonne santé, avait une sœur qui était morte à 6 mois avec des œdèmes, une hypoprotéinémie globale mais avec aussi une ostéomyélite, une péricardite purulente et des abcès staphylococciques dans les poumons et les reins. Il semble bien que dans ces deux cas, il y ait eu agamma-globulinémie vraie associée sans doute à l'hypoprotéinémie. Nous verrons plus loin la relation possible entre ces deux troubles.

En 1953 encore, Keidan, Mc Carthy et Haworth rapportent un cas de vaccine mortelle généralisée avec échec de production

d'anticorps et absence de gamma-globulines dans le sérum. Il s'agissait d'un nourrisson fille, née dans de bonnes conditions et qui fut vaccinée à l'âge de 8 semaines. Au huitième jour après la vaccination, il y eut une réaction locale importante et au quinzième jour, tandis que la lésion locale commençait à s'ulcérer, les vésicules se disséminèrent sur tout le corps ; peu à peu, à la périphérie, on constata des ulcérations identiques à la lésion primaire et les lésions diffusèrent rapidement (narines, paupières, yeux, bouche...). Cette évolution se fit sans température et sans que l'on perçoive ni le foie ni la rate, ni la moindre adénopathie. Aucune des lésions constatées ne marqua une tendance à guérir et il n'y eut en aucun point une réaction inflammatoire si minime soit-elle. Quatre semaines après sa vaccination, cette enfant mourut. Des hémocultures furent positives et les prélèvements de gorge et de peau révélèrent du staphylocoque doré, comme dans les hémocultures. Le traitement antibiotique (pénicilline, auréomycine), les injections de sérum de donneur récemment vacciné contre la variole, des injections de sang complet et de gamma-globulines, n'apportèrent aucune amélioration. Parallèlement, l'étude des protéines du sang révélait : protéines totales = 45,4 p. mille — albumine = 52,2 % (des protéines totales) — alpha = 24,4 % — bêta = 23,5 % — gamma = 0 %. Les études anatomo-pathologiques confirmèrent l'absence absolue de réaction inflammatoire, et la présence de nombreuses inclusions dans les cellules épithéliales. De plus, la surrénale droite était détruite par une hémorragie. Les ganglions lymphatiques, le foie et la rate étaient anatomiquement normaux, cependant on notait que les centres germinatifs et les lymphocytes étaient totalement absents dans les ganglions axillaires. Des études virologiques détaillées et poussées confirmèrent la vaccine et la virémie. Enfin, malgré les injections de sang de sujet récemment vacciné, de sang total, et de gamma-globulines, on ne trouva pas d'anticorps circulant dans le sang du malade.

L'existence d'une vaccine cutanée généralisée, mais secondairement généralisée, est connue chez l'homme, et Keidan en signale 8 cas dans la littérature, dont 7 mortels (Herzberg - Acland et Fischer - Shortt - Bigler - Laurance - Crosby). L'extension des lésions cutanées à partir de la zone inoculée volontairement se fait toujours sur des lésions cutanées préexistantes et les délais d'apparition sont courts (9 jours au maximum : Jubb). En fait, de

nombreux cas de vaccine secondairement généralisée sont connus et dans sa thèse, présentée en 1953, Mme Bedaux-Raoul en a montré la fréquence. L'intérêt particulier de l'observation de Keidan est l'électrophorèse, qui a montré, associée aux différents troubles précités une agamma-globulinémie totale.

Plus récemment, MM. Jeune, Sohier, Carron et Challut ont publié l'observation d'une vaccine tardivement généralisée et développée sur un eczéma apparu postérieurement à la vaccination, et cela chez un nourrisson fille de 8 mois. L'enfant décéda 1 mois $\frac{1}{2}$ après la vaccination. Les examens biologiques effectués dans ce cas confirmèrent que les lésions ainsi développées étaient bien dues au virus vaccinal ; du point de vue chimique pur, les auteurs notent une hypoprotéinémie globale importante (37,7 %). Mais malheureusement, ils n'ont pu faire une électrophorèse. Cependant, ils recherchent les raisons de cette évolution particulière ; l'absence d'immunité dans les délais où elle est habituellement observée est en effet difficile à expliquer. Il faut éliminer une virulence particulière du vaccin et il est plus vraisemblable que la cause de cette évolution particulière doit être trouvée dans un comportement inhabituel de l'organisme. Il est possible qu'un facteur sérique, en l'occurrence l'hypo ou l'agamma-globulinémie, intervienne, qui conditionne le retard observé dans le développement des lésions vaccinales et peut-être leur gravité particulière.

Telles sont brièvement résumées les observations d'agamma-globulinémie congénitale. Compte tenu de ces deux dernières (Bound, et Keidan) leur nombre depuis 1952 s'élève aux environs de 32. Nous-même dans ce travail apportons trois observations personnelles.

Nous voudrions ajouter qu'un tel trouble ne paraît pas être l'apanage de l'enfant, mais est également constaté chez l'adulte. On parle alors d'« **agamma-globulinémie acquise** ». Dès 1953, dans la discussion qui suivit le rapport de Janeway sur l'agamma-globulinémie congénitale, le Docteur Sturgis évoqua un de ses malades âgé de 36 ans, qui depuis l'âge de 27 ans présentait une répétition d'accidents infectieux pulmonaires, otitiques, laryngés, hépatiques et cela associé à une diminution du taux des gamma-globulines à l'électrophorèse. Le Docteur Sturgis pensa qu'il s'agissait d'une « forme acquise » de la même maladie. La même année, Zinneman rapporte de son côté l'association d'infections

récurrentes pulmonaires et d'une absence de gamma-globulines à l'électrophorèse chez un homme adulte de 29 ans.

En réalité, les cas analogues décrits chez des adultes groupent des faits assez disparates. Il convient en premier lieu de distinguer ceux où le trouble paraît remonter à l'enfance et ceux où les premières manifestations cliniques ont vraiment débuté tardivement à un âge déjà avancé. Dans le cas de Lang, Schettler, Wildhack, les premières manifestations infectieuses étaient survenues à l'âge de 10 ans ; dans celui de Jacobson, qui concerne un homme de 26 ans, les premiers troubles étaient notés dans l'enfance. Grant et Wallace, en rapportant l'observation d'une jeune fille de 17 ans, qui présentait depuis longtemps des infections récidivantes, hésitent entre agamma-globulinémie congénitale et acquise. Le malade de Moncke avait présenté sa première pneumonie à l'âge de 10 ans. Il semble bien que de tels cas, où l'interrogatoire décèle cette sensibilité si particulière aux infections dès l'enfance, soient différents de ceux décrits par Sandford, Prasad et Koza, Good, Zinneman et Hall, Rohn, Schultze, Wall et Saslaw, Seltzer, Collins et Dudley, où les premières manifestations infectieuses apparaissent à un âge parfois déjà avancé (40 ans chez le malade de Wall et Saslaw) et où, en tout cas, la première enfance, voire même l'adolescence sont pures de toute histoire pathologique.

Une revue de la littérature médicale récente nous a permis de colliger ainsi 19 observations d'agamma-globulinémie dite « acquise ». Parmi ces 19 cas, 7 concernent des femmes et 12 des hommes. La date de constatation du trouble est variable : elle oscille entre 16 ans pour les plus jeunes et 40 ans pour les plus âgés. Janeway prétend même qu'une telle anomalie a pu être observée chez un adulte de 79 ans !

Le tableau clinique réalisé est bien voisin de celui décrit dans les agamma-globulinémies congénitales. Il s'agit d'infections répétées et récidivantes frappant essentiellement l'appareil respiratoire, la peau et les méninges, curables habituellement par les différents antibiotiques usuels. Cependant un symptôme paraît assez particulier à ces agamma-globulinémies acquises, ce sont les troubles intestinaux : en effet, Sandford, Zinneman, Wall et Saslaw décrivent chez leurs malades des troubles gastro-intestinaux à type de diarrhée évoquant la sprue. De tels faits, nous l'avons vu, n'ont pas été relevés chez l'enfant.

D'autres particularités peuvent être notées : le plus souvent on ne trouve aucun antécédent particulier. Cependant, il est intéressant de signaler que le malade de Grant et Wallace avait une cataracte congénitale et que celui de Wall et Saslaw, âgé de 26 ans, dont le père était hémophile, était un débile mental.

Si le plus souvent, l'agamma-globulinémie était la seule anomalie associée au tableau d'infections répétées, il n'en fut pas toujours de même :

— une sédimentation basse, malgré l'infection, est notée par Prasad et Koza, Jacobson, et Schultze.

— si une leucocytose avec polynucléose a normalement accompagné les infections bactériennes des malades de Prasad et Koza, et de Wall et Saslaw, par contre la leucocytose était normale chez le malade de Jacobson, et dans le cas de Grant et Wallace, il existait même une leucopénie indiscutable (2.000 globules blancs environ) avec neutropénie.

— une splénomégalie importante est notée par Grant et Wallace. Rohn parle d'hypersplénisme dans le cas publié en 1955, et, fait encore plus intéressant, le cas de Prasad et Koza et un de ceux de Zinneman, Hall et Heller concernaient des sujets présentant une sarcoïdose généralisée.

— si le taux des gamma-globulines est dans ces cas très nettement abaissé, il n'a pratiquement jamais été constaté une agamma-globulinémie vraie. Mais là encore, dans la plupart des observations publiées, les auteurs se sont limités à l'électrophorèse sur papier, et quand ils ont pratiqué la méthode d'électrophorèse libre, ils n'ont jamais eu recours au calcul des mobilités. Les études chimiques montrent le plus souvent un taux de gamma-globulines oscillant entre 25 et 100 mg %.

— De plus, les stimulations antigéniques provoquées ont pu montrer dans certains cas que des anticorps peuvent apparaître à un titre, sans doute peu élevé, à la suite de l'immunisation : en effet, si bien souvent, comme dans l'agamma-globulinémie congénitale, il y a pour l'organisme impossibilité de former des anticorps contre les antigènes administrés artificiellement ou contre les microorganismes infectants, si il y a également absence d'iso-agglutinines de groupe sanguin hétérologue, par contre, dans un nombre de cas, relativement nombreux, on constate seulement un simple déficit partiel ou global de cette fonction. On a

pu ainsi constater des anticorps antidiphtériques et antityphiques après vaccination D.T.A.B, mais à un faible taux, ou bien on a pu constater que certains malades étaient capables de fabriquer des isoagglutinines et aussi des anticorps contre la typhoïde O par exemple (Lang et Schettler, Grant et Wallace).

— Enfin, et là encore, comme chez l'enfant, la thérapeutique antibiotique agit favorablement sur les poussées aiguës. Par contre, elle n'a que peu d'action préventive, bien que Jacobson, Zinneman, Hall et Heller lui attribuent une telle valeur. La gamma-globuline à titre préventif et thérapeutique a été utilisée ; il est difficile de juger car le temps d'évolution est encore trop court ; cependant si les malades de Sandford, de Lang, de Grant et Wallace, de Seltzer, semblent en tirer profit, celui de Moncke — pourtant observé depuis deux ans actuellement — continue à présenter des poussées infectieuses et n'a toujours pas de gamma-globulines sur son tracé électrophorétique.

L'évolution générale des cas d'agamma-globulinémie acquise est encore peu connue. Il est probable que dans certains cas, tels par exemple ceux de Rohn, de Prasad et Koza, de Zinneman, où on signale un hypersplénisme et une sarcoïdose, l'évolution de l'agamma-globulinémie est liée à celle de l'affection associée, qui est peut-être, comme nous le verrons, l'affection causale. En tout cas, jusqu'à ce jour, sur les 19 cas que nous avons réunis il y a deux décès, ceux de Collins et Dudley, qui concernent des adultes, atteints de bronchectasies.

Telle apparaît « l'agamma-globulinémie acquise », qui diffère par 4 points principaux de l'agamma-globulinémie dite « congénitale » :

- a) les deux sexes peuvent être affectés,
- b) le début d'infections graves se déclare au cours de la seconde enfance ou de la vie adulte,
- c) il y a plus hypo qu'agamma-globulinémie proprement dite,
- d) le défaut de formation d'anticorps après stimulation antigénique paraît moins total.

A ces quatre facteurs qui conditionnent la différenciation des deux types, congénital et acquis, de la maladie il convient d'ajou-

ter enfin que dans le dernier cas, une étiologie peut être recherchée dans une affection frappant soit le système lymphatique (lymphome malin par exemple), soit le système réticulo-endothélial (sarcoïdose par exemple).

Avant de rapporter nos observations personnelles et dans le but de compléter nos connaissances sur les agamma-globulinémies, rappelons que certains ont voulu élargir le problème :

Spain, Brades et Greenblatt, étudiant en 1954 les raisons de la mort subite chez certains nourrissons, ont constaté dans 3 cas, une agamma-globulinémie, qu'ils considèrent comme un facteur possible ; mais il convient de noter que dans ces cas le sang fut recueilli après la mort et que seule l'électrophorèse sur papier fut utilisée.

Harris et Schick enfin, en 1954 également, ont très bien montré tout l'intérêt des gamma-globulines humaines injectables sur les infections respiratoires ou autres résistantes aux antibiotiques. De même, Martin du Pan traita avec succès plusieurs enfants âgés de 1 mois à 3 ans, par des injections intraveineuses ou intramusculaires de 20 à 50 cc. de sang de placenta — donc riche en gamma-globuline et anticorps. Les résultats furent excellents chez 15 nourrissons atteints de pyodermite rebelle aux antibiotiques, chez 33 atteints de rhino-pharyngite et trachéo-bronchite traînantes et chez 8 qui présentaient des infections intestinales. Nous aurons l'occasion ultérieurement de revenir sur de tels faits, car ils constituent un appoint important, tant pour l'explication de certains paradoxes, que pour l'association aux antibiotiques d'une thérapeutique complémentaire destinée à en améliorer le résultat.

OBSERVATION PERSONNELLES

OBSERVATION I

Jérôme G... est né le 3 juin 1953, pesant 4 kgs. L'accouchement a été normal et aucun antécédent héréditaire ou collatéral n'est à signaler. Durant son séjour à la Maternité, il a eu du muguet et a dû être sevré dès le quinzième jour en raison d'une lymphangite chez la mère, affection traitée par streptomycine puis auréomycine.

A un mois : muguet et surtout staphylococcie cutanée à type de pemphigus qui dura trois mois et pour laquelle ne fut conseillé qu'un traitement local.

A 7 mois et demi : l'enfant, dont le développement staturo-pondéral est rigoureusement normal, présente un état fébrile aux environs de 38° associé à des troubles digestifs. L'ensemble est rattaché à une rhino-pharyngite et à une otite congestive droite. Aucun antibiotique n'est donné.

A 1 an : développement brutal d'une staphylococcémie avec érythème généralisé, embols nécrotiques au niveau des doigts, néphrite avec albuminurie, hématurie, cylindrurie et hypertension artérielle à 15. Le staphylocoque isolé se révèle être sensible à l'érythromycine et à la chloromycétine. L'association de ces deux antibiotiques a, de fait, une heureuse influence.

A 13 mois : épisode diarrhéique avec chute rapide de poids de 500 grs sans cause apparente.

A 13 mois et demi : staphylococcie cutanée de la face et panaris de la face palmaire de l'index droit. Sous ce panaris, on note un aspect de nécrose qui évoque typiquement l'embol staphylococcique avec oblitération vasculaire partielle. La température est à 39°. Chloromycétine et érythromycine n'ont qu'une action transitoire et de nouveaux furoncles se développent sur le nez, le scrotum et la joue en même temps que la température s'élève à nouveau. La rovamycine donnée pendant 8 jours assure cependant la guérison.

A 14 mois et demi : pyodermite de la face et furoncle du majeur droit. On conseille seulement des soins locaux et surtout un nouveau prélèvement en vue d'examen bactériologiques et de la préparation d'un auto-vaccin. Le staphylocoque examiné est résistant à tous les antibiotiques.

A 16 mois : pharyngite et nouvelle poussée de pyodermite. C'est à cette date qu'une électrophorèse de zone sur papier révèle une diminution très importante du taux des gamma-globulines. On conseille alors des injections de gamma-globulines. Pendant quatre mois, soit en décembre 1954, en janvier, février, mars 1955, il reçoit chaque mois, au début du mois, par voie intra-musculaire, 6 cc. de gamma-globulines humaines (plasmatisques), soit 990 mmgrs de gamma-globulines.

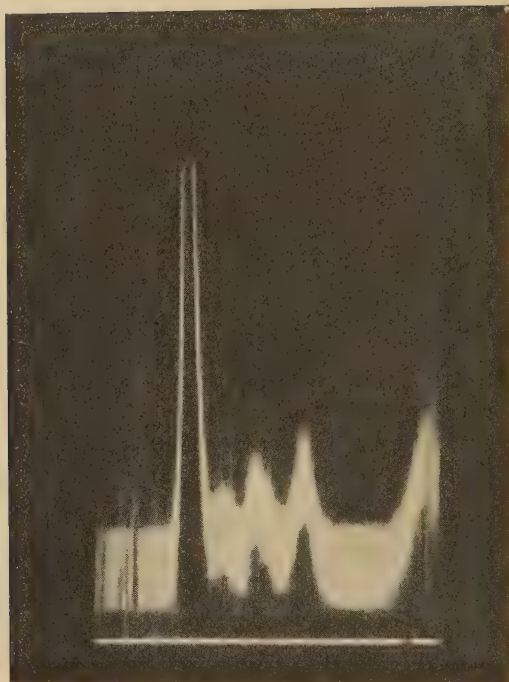


Fig. 1

Electrophorèse libre de Tisélius pratiquée au Laboratoire de Chimie biologique (P. Enselme).

En avril et en mai 1955, il est vacciné contre la diphtérie, le tétanos et la coqueluche et il ne reçoit aucune injection de gamma-globulines. Or, six semaines après la dernière injection, de nouveau il présente une élévation thermique à 40° avec frissons et apparition d'une énorme bulle de pemphigus sur l'avant-bras droit. Cette poussée infectieuse cède à l'association pénicilline-streptomycine. Une deuxième électrophorèse de zone sur papier montre toujours à cette date une absence quasi-complète des gamma-globulines. Depuis, soit en juillet, août, septembre et octobre, il reçoit régulièrement, au début de chaque mois, 6 cc. de gamma-globulines plasmatiques (solution à 16,5 gr. %).

Six semaines après la dernière injection, nous avons pratiqué une électrophorèse libre de Tisélius avec calcul des mobilités. Celle-ci confirme d'une façon absolue qu'il s'agit effectivement d'une agamma-globulinémie. Le pic « gamma » n'apparaît pas : sur la branche descendante de l'électrophorèse libre, il n'y a aucun accident au delà de la « bêta disturbance » et le calcul des mobilités confirme l'absence de gamma-globulines (fig. 1 et 1'). Il n'y a, en effet, que 4 pics sur le tracé, dont les mobilités sont les suivantes : Albumine = 5,7 - Alpha 1 = 4,8 - Alpha 2 = 3,7 et Bêta = 2,4. D'après la table de Waldenström, Pedersen, Harboe, Sonck, le dernier pic de mobilité = 2,4 correspond bien à une bêta-globuline. Les pourcentages des diffé-

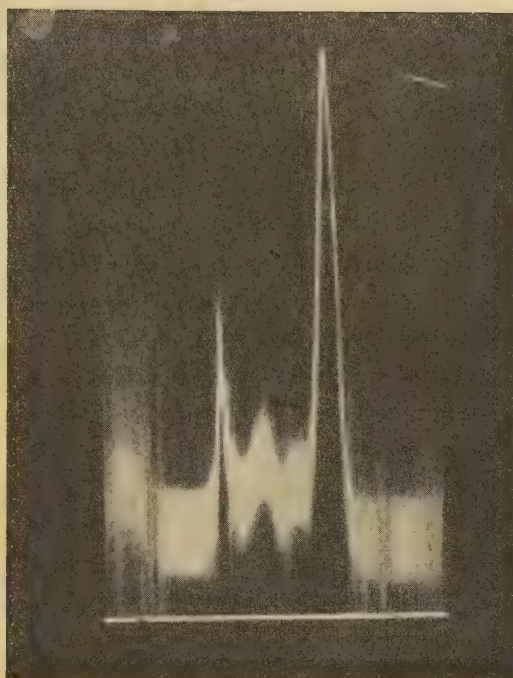


Fig. 1'

rentes fractions calculés selon la méthode de Gauss sont les suivants, exprimés par rapport aux protéines totales :

Albumine	56,1 %
Alpha 1.....	14,8 %
Alpha 2.....	9,4 %
Bêta	17,8 %
Gamma	0 %

Une immuno-électrophorèse, pratiquée par M. Grabar, confirme qu'il s'agit bien d'une « agamma-globulinémie vraie ».

Commentaires : ainsi, pendant sa première année, ce nourrisson, dont le développement physique est normal, a présenté sept poussées infectieuses sévères, deux à localisation trachéo-bronchique et cinq à localisation cutanée. Une de ces poussées a revêtu un caractère de véritable septicémie à staphylocoques. Jusque-là, les antibiotiques ont toujours eu une action heureuse sur la poussée aiguë en elle-même. Deux électrophorèses de zone, une électrophorèse libre de Tiselius et une immuno-électrophorèse

permettent d'affirmer qu'il s'agit bien d'une « agamma-globulinémie ». On doit insister sur quelques faits particuliers :

Chez ce nourrisson — garçon — infecté dès la naissance, l'infection remonte au plus jeune âge et on est peut-être en droit de parler d' « agamma-globulinémie congénitale ». Il n'y a pas d'antécédent héréditaire ni collatéral analogue. La vaccination anti-variolique a été pratiquée avec succès et sans incident. Les gamma-globulines paraissent avoir une action prophylactique mais par contre ne permettent pas la réapparition du pic gamma sur le tracé électrophorétique.

OBSERVATION II

(que nous devons à l'obligeance de M. le Docteur Combe)

Martine et Michelle B... sont deux jumelles vraies univitellines nées trois semaines avant terme et pesant respectivement 1 kg 500 et 2 kg 200.

A l'âge de 3 mois elles présentent une rougeole suivie quinze jours après d'un staphylococcie de la face et du cou manifestement rebelle aux traitements locaux et aux traitements antibiotiques variés. Les lésions évoluent parallèles chez les deux enfants.

Le 27-6-1955, une électrophorèse pratiquée à l'une d'elles par M. le Docteur R. Creyssel à Lyon, révèle une hypogamma-globulinémie évidente (électrophorèse du sérum sur papier). A la suite de cet examen, chaque mois, ces deux enfants reçoivent 100 mmgr./kgr. de poids de gamma-globulines et dès le deuxième mois de cette thérapeutique, les lésions cutanées disparaissent et ne récidivèrent pas.

Commentaires : cette observation est sans doute incomplète. Il n'y a pas eu possibilité de pratiquer une électrophorèse libre. Il est cependant intéressant de noter que l'anomalie semble bien frapper les deux jumelles. Le tableau clinique et le succès de la thérapeutique sont en faveur de l'agamma-globulinémie. Il est possible néanmoins qu'une hypogamma-globulinémie physiologique, d'autant plus importante que ces deux enfants sont des prématurés, joue un certain rôle. On peut donc discuter ici entre une hypogamma-globulinémie physiologique et une hypogamma-globulinémie maladie. S'il s'agit vraiment d'une hypogamma-globulinémie congénitale, il est intéressant de noter qu'il s'agit de deux nourrissons filles et de plus jumelles vraies.

OBSERVATION III

Jocelyne P..., née le 21 octobre 1954, de parents en bonne santé, est la cinquième enfant d'une famille dont l'aînée, — fille également — est décédée à 4 mois et demi de broncho-pneumonie. Elle est née à terme pesant 3 kgs 280. L'accouchement a été normal et il n'y eut, semble-t-il, aucune infection néo-natale. Aucune vaccination n'a été pratiquée.

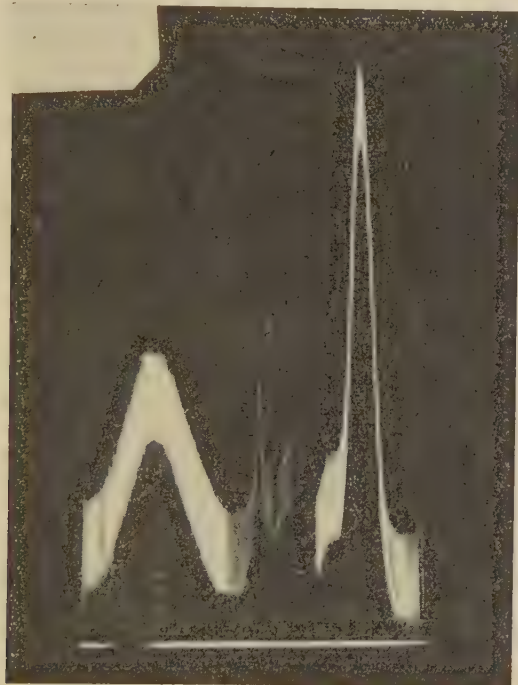
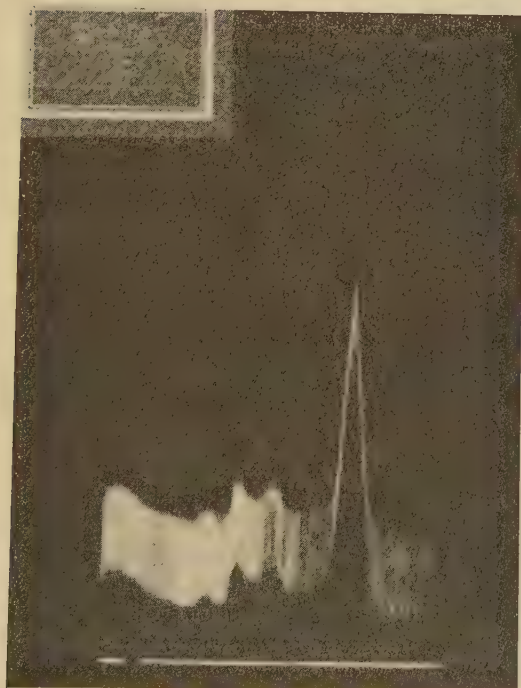


Fig. 2

Electrophorèse libre de Tiselius pratiquée au Laboratoire de Chimie Biologique (P. Enselme)

A un mois et demi : pneumopathie aiguë traitée avec succès par la pénicilline, mais persistance après la régression des signes d'auscultation d'un état subfébrile et de troubles digestifs d'ailleurs modérés.

A deux mois, l'enfant est hospitalisée pour une importante staphylococcie cutanée de la face avec furoncles sous-angulo-maxillaires et du cuir chevelu. L'examen clinique est négatif : il n'y a ni hépato ni splénomégalie et aucune adénopathie n'est perceptible. L'examen des urines est négatif. Le prélèvement du pus d'un abcès permet d'isoler un staphylocoque doré virant le



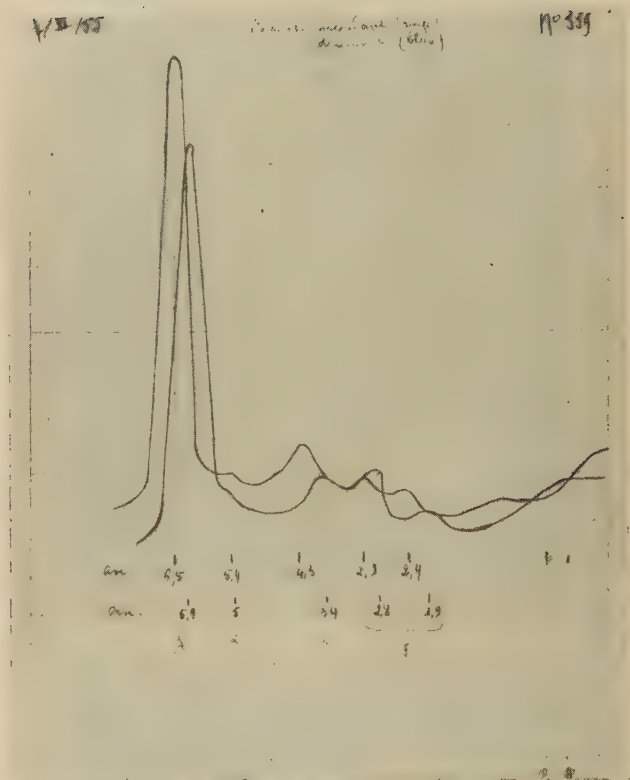


Fig. 3'

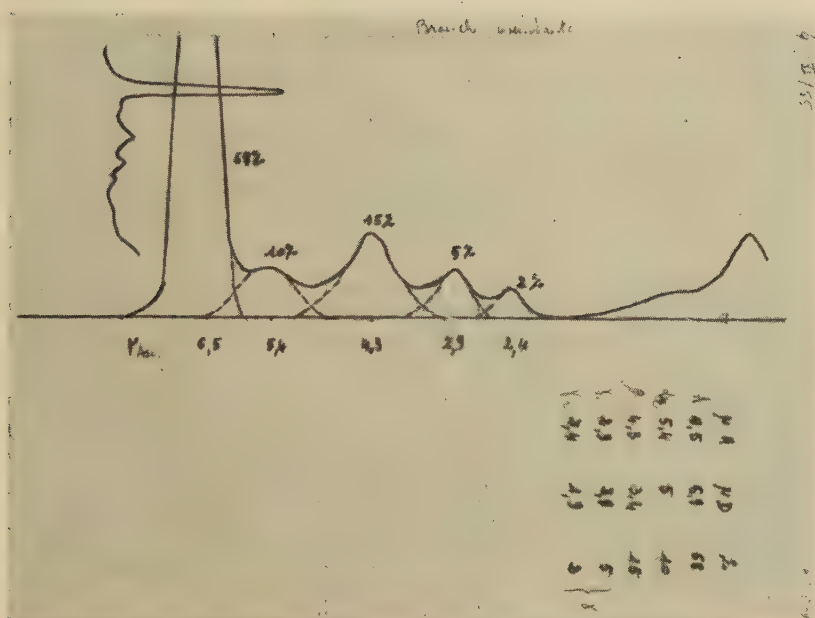
Electrophorèse libre de Tiselius pratiquée au Laboratoire de Chimie Biologique (P. Enselme)

nouvelle hospitalisation et permet une deuxième électrophorèse libre (P. Enselme). Cette dernière montre la réapparition des gamma-globulines mais à un taux cependant très bas. De plus, il est à noter que l'enfant avait reçu peu de temps auparavant, son injection de gamma-globuline (fig. 3, 3' et 3'').

Commentaires de l'observation III :

Cette observation réalise indiscutablement une agamma-globulinémie au sens strict du terme. L'absence de pic de mobilité inférieure à 2,8 à l'électrophorèse libre en apporte la preuve formelle. Certains points demandent à être mis en évidence :

— le début des infections dans le jeune âge évoque l'agamma-globulinémie congénitale et cependant il s'agissait d'une fille : fait assez rare, semble-t-il, mais signalé par quelques auteurs,



— l'infection dont souffrit l'enfant fut dans l'ensemble peu sévère et n'évoquait pas a priori l'agammaglobulinémie,

— l'érythromycine eut facilement raison chaque fois de la staphylococcie,

— les injections de gamma-globuline, à raison de 100 mmgrs par mois, n'empêchèrent pas une nouvelle récurrence, il est vrai minime. Il est logique de penser que la dose injectée était peut-être insuffisante,

— il est enfin intéressant de noter qu'une sœur aînée de l'enfant est décédée en bas âge d'une infection pulmonaire.

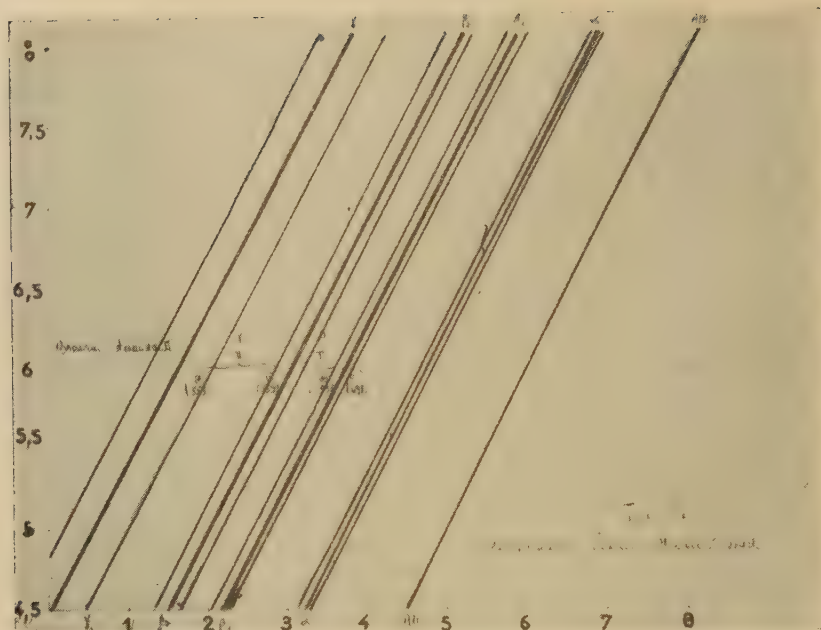


Fig. 4. — Diagramme de Pedersen qui confirme l'absence de gamma-globulines dans la première électrophorèse et la présence dans la deuxième.

Tableau des pourcentages et des mobilités des différentes fractions protéinémiques calculés d'après l'électrophorèse libre avant et après injections de gamma-globuline dans l'observation III

	Première électrophorèse libre avant injection de gamma-globulines		Deuxième électrophorèse libre après injection de gamma-globulines	
	Mobilités	Pourcentage	Mobilités	Pourcentage
Albumine . .	$5,9 \cdot 10^{-5} \text{ cm}^2 \text{ V}^{-1} \text{ S}^{-1}$	55,6 % des protéines totales	$5,9 \cdot 10^{-5} \text{ cm}^2 \text{ V}^{-1} \text{ S}^{-1}$	68 % des protéines totales
Alpha 1	5,35	11,4 %	5	10 %
Alpha 2	4,2	7,4 %		
Bêta	3,8 3,4	5,9 %	3,4	15 %
Gamma		0 %	2,8 1,9	7 %

Des observations colligées dans la littérature d'une part et de nos observations personnelles d'autre part, on peut déduire un certain nombre de caractères qui — constants et assez uniformes malgré quelques variations selon les différents auteurs — autorisent à établir un ensemble clinique et évolutif de la maladie, confirmé par des examens biologiques dont nous verrons la valeur et la multiplicité.

1) Le tableau clinique.

Le tableau clinique de ce que Bruton a appelé, en 1952, « l'agamma-globulinémie » a été d'emblée bien précisé par cet auteur. Il s'agit essentiellement d'**infections bactériennes récidivantes**, et au premier plan, d'infections microbiennes respiratoires et cutanées. Dans toutes les observations publiées, on retrouve, en effet, cette **localisation élective à la peau et aux poumons**. Les pneumonies, les bronchites ou broncho-alvéolites à répétition, et les pyodermites récidivantes constituent pratiquement le « leit motiv » de tous les cas publiés. D'autres localisations infectieuses sont cependant possibles et de nombreux auteurs mentionnent la relative fréquence d'otites récidivantes, de conjonctivites et d'arthrites purulentes, voire même de méningites microbiennes (Bruton, Gitlin et Janeway, Hayles, Stickler et Mc Kenzie, Kulneff, Sandford). La répétition dans le temps, à intervalles plus ou moins rapprochés, de ces accidents infectieux microbiens à localisation élective pour le tractus respiratoire supérieur et pour la peau, constitue le signe clinique essentiel, le fond même de la maladie, qu'il s'agisse de nourrissons, d'enfants ou d'adultes.

Ces accidents infectieux eux-mêmes peuvent entraîner un certain nombre de complications. Parmi ces complications, on insiste sur la diarrhée du nourrisson, la broncheectasie, l'hydrocéphalie et l'arthrite avec épanchement massif et indolore intéressant habituellement une seule articulation. Dans un des cas observés par Janeway est apparue une hépatite, probablement causée, selon l'auteur, par le virus ictérigène d'un sérum homologue. La diarrhée chez le nourrisson apparaît comme une complication commune de l'infection, mais on en connaît la redoutable gravité ; inexpliquée, par contre, est la diarrhée chronique observée dans plusieurs observations chez l'adulte ; son origine infectieuse est peu probable. La dilatation des bronches a été

notée par Corbeel, par Jean, par Zinneman et également par Collins et Dudley. On peut discuter l'étiologie de telles bronchectasies mais il est logique de supposer leur origine secondaire à la répétition des infections pulmonaires. Cependant, on ne peut pas exclure un trouble primaire du tissu conjonctif des parois bronchiques, puisque, si l'on en croit les travaux de Gitlin, Landing, Whipple, Janeway, c'est dans ce tissu que se trouve la plus grande quantité de gamma-globulines extra-vasculaires.

Enfin, au cours de ces infections — qui déjà par leur caractère de chronicité et de diffusion évoquent la septicémie — l'hémoculture est quelquefois positive.

Contrastant avec la gravité de ces infections bactériennes et de leur tendance à récidiver, Janeway note le cours normal que suivent les infections à virus de l'enfance, comme la rougeole, les oreillons, la varicelle ou la vaccine. En fait, une telle opposition ne doit pas et ne peut pas être maintenue : le malade princeps de Bruton fit trois rechutes successives d'oreillons ; un des malades de Corbeel fit une varicelle dont les éruptions se succédèrent pendant 50 jours ; le malade de Keidan fit une vaccine évolutive qui entraîna la mort. De tels exemples — même si le plus souvent affections à virus et première vaccination sont bien supportées — suffisent à prouver que les infections virales peuvent revêtir en cas d'agamma-globulinémie la même sévérité que les infections microbiennes.

Au cours des infections microbiennes, les microorganismes pathogènes courants sont les agents de ces infections et parmi ceux-ci une place de choix revient au **staphylocoque** et au pneumocoque. Il va sans dire qu'il convient de cultiver ces germes et d'en étudier la sensibilité aux antibiotiques.

En dehors de ces faits, l'examen clinique est très pauvre ; il est évident que des examens minutieux et détaillés ne décèlent aucun foyer infectieux causal susceptible d'entretenir l'infection latente ; le développement physique de ces enfants est en général normal, mais il est logique d'admettre que ces infections ont une répercussion sur l'état général, entraînant en particulier une hypotrophie staturo-pondérale. Beaucoup plus surprenantes sont les constatations suivantes : il est rare de trouver une hépatomégalie (2 cas seulement de Corbeel) et surtout, malgré les infections, malgré même parfois une septicémie en évolution, jamais il n'a été constaté chez l'enfant ni splénomégalie ni adénopathie

périphérique. Cependant, une grosse rate est signalée chez l'adulte par Grant et Wallace et par Rohn qui parle d'hypersplénisme. De plus, dans les cas de Prasad et Koza et de Zinneman il y avait une hypertrophie splénique et hépatique, mais chez ces deux malades existait une sarcoïdose.

En somme, qu'il s'agisse d'un adulte ou d'un enfant, les épisodes infectieux, polymorphes dans leurs localisations et leur évolution, mais relevant souvent de la même origine microbienne, se succèdent presque sans arrêt et constituent pratiquement à eux seuls l'ensemble du tableau clinique.

2) Le diagnostic biologique.

Les examens de laboratoire, en vue de préciser le diagnostic, sont de valeur variable et peuvent être classés de la façon suivante :

a) examens courants à résultats inconstants et sans valeur diagnostique,

b) examens de présomption,

c) examens de certitude.

a) Certains examens, de pratique courante, apportent des résultats variables et contradictoires. Si la leucocytose avec polynucléose est habituellement rencontrée, par contre quelques observations relatent une leucopénie avec neutropénie. Associée à la leucopénie et à la neutropénie, Corbeel, dans un cas, note une lymphocytose ; enfin, Laski signale une observation d'agammaglobulinémie où, aux poussées infectieuses s'associait une neutropénie temporaire, réalisant ainsi une neutropénie cyclique. Les tests à la tuberculine, histoplasmine, toxoplasmine... n'apportent aucun élément. La vitesse de sédimentation est habituellement élevée, mais elle peut être normale, voire même abaissée (Prasad et Koza, Jacobson). Enfin, dans trois de leurs quatre observations, Corbeel, Lahey et Guest mentionnent des troubles de la crase sanguine (associés dans un des cas à un syndrome hémorragique) ; il s'agit en l'occurrence d'une fibrinolyse anormale objectivée par la lyse de 50 à 100 % du caillot, une à quatre heures après le prélèvement aseptique du sang. Ces auteurs pensent qu'un trouble dans la formation des antifibrinolysines bacté-

riennes pourrait expliquer cette fibrinolyse, les antifibrinolysines semblant faire partie de la fraction gamma-globuline. Le myélogramme apporte peu de données précises : hyperplasie normoblastique et myéloïde, ou diminution de la granulocytogénèse, ou rien.

b) d'autres examens, par contre, ont une nette valeur de présomption :

— La protéinémie totale est, en général, à un taux normal ou en tout cas subnormal ; cependant, si la fraction albuminique est normale, la fraction globulinique est, par contre, légèrement inférieure à la moyenne, ce qui entraîne souvent **une élévation du rapport albumine/globuline** (Hayles et Stickler, Delaitre et Fonty, Corbeel et Coll...).

— La **réaction de Kunkel au sulfate de zinc est négative**.

Ces deux premiers examens purement chimiques et biologiques — dosage des protéines totales, des albumines et des globulines, réaction de Kunkel au sulfate de zinc — sont particulièrement utiles ; Jayle et Badin ont insisté, en effet, sur eux, dans ce qu'ils ont appelé « la formule protéique » ; le test de Kunkel est, en effet, approximativement proportionnel au taux des gamma-globulines, mais cependant la corrélation n'est pas rigoureuse et une telle réaction n'est pas absolument spécifique des variations de la fraction gamma.

— **Absence des isohémagglutinines** agissant sur les érythrocytes des groupes sanguins normalement incompatibles. Cette absence d'isohémagglutinines peut être considérée comme un moyen de diagnostic.

— La persistance d'une **réaction de Schick** positive chez des enfants déjà d'un certain âge et ayant subi normalement leur vaccination oriente vers l'agamma-globulinémie.

— L'injection d'antigènes divers, tels que le vaccin T.A.B. antidiphtérique, ou les polysaccharides pneumococciques révèle l'impossibilité qu'à l'organisme de s'immuniser. Cependant, il est habituel de noter qu'à la suite d'une vaccination par le virus vaccinal, ces enfants présentent des réactions primaires normales, accélérées, ou d'immunité.

De toutes façons, ces résultats sont contingents ; la protidémie, le rapport albumine/globuline, la réaction de Kunkel peuvent être

normaux ; la réponse immunitaire aux différents stimuli antigéniques peut, nous le verrons, être dissociée et, de ces faits, il résulte que ces différents examens n'ont pas valeur absolue mais seulement valeur d'indication.

c) **Le test de certitude** est représenté par la mise en évidence de l'absence du pic « gamma » à l'électrophorèse du sérum. Dans les observations que nous avons dépouillées, nous avons noté que les auteurs affirment l'agamma-globulinémie en s'appuyant sur l'absence de pic « gamma » à l'électrophorèse sur papier et bien souvent aussi à l'électrophorèse libre de Tiselius. Par contre, aucune des publications ne signale avoir étudié les mobilités et avoir donc vérifié, de ce fait, que c'était bien le pic « gamma » qui était absent. Une telle vérification est nécessaire pour la rigueur de l'interprétation de l'électrophorogramme. Quand le taux de gamma-globulines est si faible qu'il échappe à l'électrophorèse — comme dans l'agamma-globulinémie proprement dite — il est utile de faire appel aux techniques immuno-chimiques ou mieux — dans l'avenir surtout — aux techniques immuno-électrophorétiques. Le plus souvent il y a absence totale des gamma-globulines à l'électrophorèse, ou bien celles-ci ne représentent plus que 0 à 1 % du taux des protéines totales. Certains auteurs ont précisé aussi un tel déficit en utilisant les méthodes de précipitation ou d'ultra-centrifugation (Kulneff : absence de la composante 7,1 S). Dans les cas précédents, à condition que l'on ne se contente pas du simple tracé électrophorétique et que l'on ait vérifié par le calcul des mobilités que le pic absent est bien celui des gamma-globulines, on est en droit de parler d'« agamma-globulinémie ».

Il est, par contre, beaucoup plus difficile de parler d'hypo-gamma-globulinémie. A partir de quelle valeur minima peut-on envisager la possibilité d'un déficit globulinique ? Il faut tenir compte ici de l'âge du sujet observé, des antécédents de ce sujet, et aussi — nous l'avons vu — de la technique utilisée et même de l'observateur. Pour notre part, le chiffre de 8 % des protéines totales nous paraît le taux minimum de pourcentage de gamma-globulines au-dessous duquel on est autorisé à parler de déficit en gamma-globulines.

Quant à l'immuno-électrophorèse, elle constitue sans aucun doute une méthode nécessaire ; elle n'a pu malheureusement être utilisée que dans un de nos cas. Elle pourra sans doute — nous le

verrons — être utilisée à l'avenir et rendre compte d'un certain nombre de faits qui jusque-là restent inexplicables.

Ainsi, l'absence de pic, de mobilité inférieure à 2,2 sur le tracé électrophorétique, permet seule de parler d'agamma-globulinémie au sens strict du terme.

3) Evolution et traitement.

L'évolution de l'agamma-globulinémie est encore imprécise. En effet, cette affection est de découverte récente et la durée d'observation en général est bien courte ou en tout cas encore trop brève pour juger. Sur les 33 cas que nous avons réunis chez l'enfant, nous notons 4 décès, soit une mortalité globale de 12 % environ, mais parmi ces décès, nous le verrons, certains n'avaient pas bénéficié des traitements modernes.

a) Il est bien probable que ces enfants, avant les antibiotiques et les sulfamides, décédaient à l'occasion des premières manifestations infectieuses. En effet, actuellement, il est évident que sulfamides et antibiotiques guérissent la poussée infectieuse en elle-même. Compte tenu de ce que l'on sait du développement des résistances bactériennes, il est utile d'étudier la sensibilité des germes en cause, dès le début des premières manifestations et d'utiliser l'antibiotique ou l'association d'antibiotiques de choix, dont l'activité *in vitro* contre ce germe est la plus grande.

Si les antibiotiques ont une action curative certaine lors de la poussée infectieuse elle-même, il semble établi, par contre, qu'ils n'ont aucune action préventive et qu'ils n'empêchent en rien la récurrence des infections bactériennes. Dans un de nos trois cas, nous avons assisté à l'épuisement progressif des différents antibiotiques et aucun de ceux-ci ne suffisait à enrayer l'évolution récurrente de l'infection bactérienne staphylococcique. Dans un des cas de Hayles et Stickler qui concernait un nourrisson de 5 mois, les antibiotiques n'ont pas empêché l'évolution mortelle. Il en fut de même pour l'enfant observé par Keidan et Mc Carthy, mais il est vrai que dans ce cas, il s'agissait d'une vaccine tardive généralisée dont l'évolution fatale est habituelle.

b) L'utilisation des « gamma-globulines » à titre préventif paraît avoir modifié l'évolution de cette affection ; Bruton utilisa la gamma-globuline sérique humaine à raison de 3,2 mg de

gamma-globulines par mois et il nota, d'une part, l'élévation du taux de la gamma-globulinémie à l'électrophorèse, et, d'autre part, la cessation des récidives infectieuses. De même, Janeway affirme l'heureux effet de la gamma-globulinothérapie à titre préventif et il fixe la dose de 0,1 g de gamma-globulines par Kg de poids et par mois comme devant exercer une action prophylactique suffisante ; cette posologie est actuellement la plus communément admise.

Quelques points particuliers méritent d'être signalés au sujet du traitement des agamma-globulinémies :

— On peut utiliser indifféremment les gamma-globulines d'origine veineuse ou d'origine placentaire, puisqu'on sait que le sang fœtal est riche en albumine et en gamma-globulines. Nous-même, dans un de nos cas, avons utilisé la gamma-globuline d'origine placentaire, extraite du sang placentaire par la méthode de Cohn et réalisant une solution dont 1 cc. égale 100 mg de gamma-globulines. Nous avons injecté par voie intramusculaire des doses mensuelles de 100 mg par Kg de poids, comme l'indiquait Janeway.

— Cette posologie nous a paru suffisante à condition d'être maintenue. Il semble bien, de l'avis de tous les observateurs, qu'il y ait là un véritable traitement substitutif ; dans nos trois cas, l'arrêt des injections de gamma-globulines est suivie de la reprise des phénomènes infectieux ; il en est de même dans de nombreuses observations publiées (Corbeel en particulier).

— De plus, pour Corbeel, Lahey et Guest, pour Delaitre et Fonty également, cette posologie peut être insuffisante et au-dessous d'une certaine dose, les infections réapparaissent ; il n'y a donc pas de posologie standard ; il faut injecter à l'enfant une « certaine quantité de gamma-globulines » pour assurer la prophylaxie. Le traitement vise donc à ramener la teneur en gamma-globulines plasmatiques à un niveau suffisant pour combattre la maladie et à remplacer d'une façon régulière la partie d'anticorps qui se dégrade dans l'organisme, au fur et à mesure de sa disparition. Il est probable que la dose doit être proportionnellement plus forte quand il s'agit de sujets adolescents et adultes, puisque la vie moyenne des anticorps est plus courte chez l'adulte que chez l'enfant (Dixon). Le rythme des injections est également discutable : aux injections mensuelles de gamma-globulines à raison

de 100 mg/Kg de poids, certains préfèrent des injections bimensuelles, à raison de 33 mg de gamma-globulines par kilogramme de poids.

— Les résultats de la gamma-globulinothérapie sont les suivants :

Dans quelques cas le tracé électrophorétique se modifie et le pic « gamma » réapparaît. En fait, habituellement, — et contrairement à ce que signalent Bruton, Donnough O'Brien et d'autres — il n'y a aucune modification du tracé électrophorétique.

Dans la majorité des cas, les injections, régulièrement espacées de gamma-globulines, assurent une prophylaxie suffisante et empêchent la récurrence des localisations bactériennes : sur les 33 cas réunis ici, 15 fois cette action préventive est signalée ; nous-même l'avons reconnue dans nos trois observations ; cependant cette action heureuse n'est pas toujours aussi spectaculaire :

— un des trois malades de Hayles et Stickler continua, malgré des injections répétées de gamma-globulines, de présenter des infections et mourut dans un tableau d'amylose,

— le malade de Donnough O'Brien ne tira aucun profit de cette thérapeutique,

— le malade de Moncke, observé et traité depuis deux ans, présente toujours des récurrences.

Il semble donc bien que dans quelques cas, la gamma-globuline substitutive ne suffise pas à enrayer l'évolution.

De l'ensemble de ces données sur l'évolution, il faut retenir deux notions a priori fondamentales :

— Les antibiotiques doivent être utilisés dans toute poussée sévère, en fonction des données de l'antibiogramme vis-à-vis du germe en cause. Ils constituent le traitement des poussées aiguës.

— La gamma-globuline doit être donnée, à doses suffisantes, et à intervalles réguliers et cela de façon continue. Elle réalise le traitement de fond.

Dans l'incertitude où on est encore de l'évolution réelle de cette maladie, il convient donc d'associer ces deux thérapeutiques.

Ainsi étudiée, l'agamma-globulinémie peut se définir — grossièrement — par les caractères essentiels suivants :

— Sur le plan clinique : infections répétées,

— Sur le plan biologique : absence de gamma-globulines sériques et manque de formation d'anticorps,

— Sur le plan thérapeutique : rôle protecteur, bien que temporaire, des injections de gamma-globulines.

Mais l'étude même de ces différentes observations autorise encore un certain nombre d'hypothèses, en particulier génétiques, pathogéniques et immunologiques.

A) Du point de vue génétique.

L'agamma-globulinémie peut être constatée, soit dès le tout jeune âge, soit au cours de l'adolescence ; mais dans tous les cas, il est intéressant de noter que par l'interrogatoire on peut apprendre que les troubles remontent aux toutes premières années : il y a donc apparition d'une infection grave dès le premier âge ; l'interrogatoire des parents sur leur passé pathologique propre et l'étude de leur tracé électrophorétique ne révèlent habituellement aucune anomalie et rien n'autorise à évoquer une transmission héréditaire suivant le mode dominant.

Par contre, nombre d'observations mentionnent que des frères ou des sœurs des enfants atteints étaient — probablement ou effectivement — porteurs de la même anomalie. Ainsi, dans un cas de Janeway le frère d'un sujet atteint avait probablement aussi contracté la maladie, puisqu'il était mort à un âge très précoce après avoir présenté des infections répétées. De même, dans les observations de Bound, de Good, et dans celles, plus intéressantes encore, de Kulneff, Pedersen et Waldenström, où deux frères, âgés respectivement de 2 ans $\frac{1}{2}$ et 1 an, présentaient tous deux une agamma-globulinémie, et où un troisième enfant, atteint également du même trouble, semblait issu de souches très étroitement apparentées aux deux premiers.

Fait plus remarquable encore, l'agamma-globulinémie ne survient habituellement que chez des enfants mâles ; c'est ainsi que sur 33 cas décrits chez l'enfant depuis la description initiale de Bruton, dans 31 cas il s'agit de garçons et dans 2 cas, ceux de Delaitre et Fonty et de Keidan), il s'agit de filles. Une de nos observations concerne également une petite fille. D'après Lamy, l'atteinte plus fréquente des garçons peut faire penser que le même trouble existe, chez les deux parents quand une fille est

malade, alors qu'il ne se trouve que chez la mère quand un garçon est atteint.

Tous ces faits tendent à prouver que **la maladie serait héréditaire et posséderait un caractère récessif lié au sexe**, d'où son analogie et sa comparaison avec l'hémophilie.

B) Les constatations cliniques et anatomo-pathologiques suggèrent quelques hypothèses pathogéniques et immunologiques.

On a vu que le lieu de formation des gamma-globulines est discuté : système réticulo-endothélial pour les uns, lymphocytes pour les autres. Les observations publiées jusque-là n'apportent pas beaucoup d'arguments pour l'une ou l'autre de ces deux thèses.

Les travaux de Good sur l'agamma-globulinémie critiquent l'origine lymphoïde de ce trouble. L'auteur étudie la réponse à une stimulation antigénique de la moelle osseuse et des ganglions lymphatiques chez des sujets normaux et chez des sujets ayant une agamma-globulinémie. La plasmocytose réactionnelle qui accompagne la stimulation antigénique chez le sujet normal, tant dans la moelle osseuse que dans le ganglion lymphatique, n'apparaît pas chez le sujet ayant un déficit en gamma-globulines. Good pense donc que les plasmocytes sont directement associés à la formation des anticorps. Après stimulation antigénique également, Craig, Gitlin et Jewett montrent que, dans le ganglion lymphatique, il y a absence de centre germinal et de plasmocytes chez l'agamma-globulinique.

En faveur de l'origine des gamma-globulines dans le système réticulo-endothélial plaident les faits suivants : constatation d'hépatomégalie dans 2 cas (Corbeel) — constatation d'un hypersplénisme avec splénomégalie, leucopénie et neutropénie chez les malades de Rohn et de Grant et Wallace — association d'une agamma-globulinémie et de sarcoïdose (Zinneman).

Janeway trouve en cas d'agamma-globulinémie des modifications accentuées du tissu lymphatique ; les ganglions sont petits et difficiles à trouver ; à la coupe, la structure folliculaire normale n'est pas nette et les centres germinatifs, quand ils existent, sont entourés d'un petit nombre de leucocytes irrégulièrement groupés ; les plasmocytes sont rares ou absents.

Par contre, l'observation de Keidan, qui, à l'examen anatomique de la rate et des ganglions, montre une absence de lymphocytes, une présence normale de plasmocytes, est en faveur de l'origine lymphoïde des gamma-globulines.

Ainsi, les quelques constatations anatomiques faites au cours des agamma-globulinémies ne permettent pas de trancher d'une façon absolue sur l'origine lymphoïde ou plasmocytaire des gamma-globulines.

Par contre, ces observations entraînent un certain nombre de faits intéressants, quant à l'immunologie :

— la thérapeutique substitutive peut ne pas enrayer la répétition des processus infectieux,

— certains malades, ayant une agamma-globulinémie, peuvent former certains anticorps et pas d'autres ; c'est le cas d'un des quatre malades de Corbeel, qui fabriquait des agglutinines anti A et anti B et pas d'agglutinines anti O ou anti H.

Ces deux faits confirment bien la notion que gamma-globulines et anticorps ne sont pas deux synonymes. De plus, les études avec injection de gamma-globuline marquée ont montré que la gamma-globuline marquée ne disparaissait pas plus rapidement chez le malade que chez le sujet normal ; il n'y a donc pas catabolisme exagéré de la gamma-globuline mais plus probablement erreur congénitale du métabolisme qui empêche la différenciation des plasmocytes et la synthèse des gamma-globulines. Nous reviendrons sur ces problèmes.

C) Essai de classification.

Tels se présentent les déficits en gamma-globulines en pathologie. On peut envisager la classification suivante :

1. Hypogamma-globulinémie en tant que manifestation d'un trouble intéressant l'ensemble des protéines du plasma.

Le mécanisme responsable de cette altération peut être :

a) une anomalie de la synthèse des protéines :

- congénitale (hypoprotéinémie congénitale - dysprotéinémie familiale), ou
- acquise (hypoprotéinémie alimentaire et idiopathique).

b) une perte excessive des protéines plasmatiques par l'urine (néphrose), par la peau, par l'intestin. Dans ces cas, la teneur en gamma-globulines est faible, mais il est rare d'observer une sensibilité accrue aux infections, sauf dans le syndrome néphrotique pour lequel la cause de cette hypersensibilité n'est pas encore entièrement élucidée.

2. Déficit en gamma-globulines en tant que phénomène anormal isolé affectant les protéines plasmatiques.

Il semble que ce déficit repose essentiellement sur une incapacité pour l'organisme d'effectuer la synthèse des gamma-globulines.

Dans ce groupe, on distingue :

- a) les hypogamma-globulinémies transitoires de l'enfant. Ce sont de véritables hypogamma-globulinémies physiologiques,
- b) les agamma-globulinémies congénitales,
- c) les agamma-globulinémies acquises : en fait, le plus souvent, il s'agit de simples hypogamma-globulinémies.

Une telle classification, admise par le plus grand nombre, est sans doute incomplète et sujette à remaniements dans l'avenir. Elle est sans doute moins précise que celle de Rohn, Behnke et Bound, qui est la suivante :

- a) hypogamma-globulinémie secondaire à un lymphome ou à un myélome,
- b) agamma-globulinémie des enfants, familiale, lymphopénique,
- c) agamma-globulinémie des adultes : lymphopénie familiale, lymphopénie non familiale, agamma-globulinémie acquise.

Mais une telle classification nous paraît peu acceptable : la notion de cas familiaux et de lymphopénie étant, nous l'avons vu, un caractère bien contingent.

CHAPITRE III

RELATIONS ENTRE HYPOGAMMA-GLOBULINÉMIE ET INFECTIONS CHEZ LE NOUVEAU-NÉ

I. Hypothèse.

On connaît la gravité et le polymorphisme des infections chez le nouveau-né ; la multiplicité des voies d'apport de l'infection, l'immaturité et la fragilité du nourrisson en expliquent la fréquence. Si l'enfant peut, dans certains cas, être infecté pendant la gestation, c'est essentiellement au moment de l'accouchement et immédiatement après la naissance qu'il le sera. L'infection du liquide amniotique, la septicité nosocomiale due surtout aux contaminations extérieures sont les étiologies habituelles de l'infection néo-natale. Les portes d'entrée de l'agression microbienne chez le nouveau-né sont également très diverses : la peau, les muqueuses, le moignon ombilical, la cavité naso-pharyngée, le tube digestif, la muqueuse conjonctivale en sont les éléments essentiels. Cette infection initiale se traduit selon des modes cliniques variables avec la porte d'entrée, la localisation et la sévérité de l'agression. Plus intéressante encore est son évolution. Le plus souvent, soit spontanément, soit sous la simple influence des mesures d'hygiène, soit grâce aux antibiotiques, tout peut rentrer dans l'ordre et ce premier incident risque d'être oublié, d'autant qu'il est souvent méconnu et minime ; parfois, au contraire, il y a reprise évolutive, soit qu'il y ait rechute de l'infection initiale, soit qu'il y ait nouvelle agression microbienne sur un terrain déjà sensibilisé ; bien souvent, le nourrisson infecté à la naissance voit toute sa première année émaillée d'accidents infectieux les plus divers tant dans leur localisation que dans leur gravité ;

on dit que « la succession des poussées infectieuses au cours de la première année trace la courbe d'immunisation du nourrisson aux germes variés qui l'ont agressé et on pense que ce qui caractérise l'évolution des infections du nouveau-né est son immunité si particulière, d'abord passive, mais transitoire, puis active et acquise » ; depuis longtemps déjà on avance que le nourrisson est un mauvais producteur d'anticorps et on connaît les différences dans le développement de l'immunité d'un nourrisson à l'autre ; pour expliquer ces variations d'un cas à l'autre, on a invoqué le rôle de l'hérédité humorale et tissulaire !

En tout cas, actuellement encore, même avec l'avènement des antibiotiques, même avec le développement de l'hygiène, l'infection néo-natale reste au premier plan de la pathologie infantile, tant par sa fréquence que par sa gravité ; elle reste responsable du plus haut taux de léthalité pendant les deux premières années de l'existence. La description par Bruton de l'agamma-globulinémie, nos trois observations personnelles qui font suite à plus de 30 cas analogues publiés depuis deux ans, la meilleure connaissance du métabolisme des gamma-globulines et des anticorps nous ont conduits à une hypothèse. En effet, la maladie infectieuse — au sens le plus large du mot — modifie, on le sait, le tracé électrophorétique.

Au début de l'agression microbienne, pendant une très courte période, les gamma-globulines peuvent être transitoirement abaissées, mais rapidement s'établit le schéma électrophorétique caractéristique de toute infection : les albumines sont modérément diminuées (exagération du catabolisme azoté) ; les alpha 1 et alpha 2 globulines sont augmentées (substances muco-polysaccharidiques) ; la fraction bêta n'est pas modifiée et les gamma-globulines augmentent. Cette élévation du taux des gamma-globulines suppose en principe la production d'anticorps spécifiques ; en fait, il est difficile d'expliquer par la seule production d'anticorps l'augmentation parfois très importante des gamma-globulines. En tout cas, l'élévation du taux des gamma-globulines est habituelle au cours de toute atteinte infectieuse et il est séduisant de penser que toute baisse en gamma-globulines et a fortiori toute absence de gamma-globulines, explique la fréquence et la ténacité des infections chez le nourrisson, et donc autorise une thérapeutique peut-être spécifique.

2. Les « paradoxes ».

Une telle explication — d'ailleurs hypothétique — s'avère difficile à confirmer ; en effet :

a) En deux ans, ont été publiés d'assez nombreux cas d'agamma ou d'hypogamma-globulinémie ; nous-même en avons décelé trois cas en un an, mais cela parmi un très grand nombre d'enfants. Surtout, de nombreux nourrissons particulièrement éprouvés par la répétition d'accidents infectieux se trouvent avoir un taux de gamma-globulines que l'on peut considérer comme normal et, de plus, dans une de nos trois observations (obs. III), il y avait bien une infection cutanée staphylococcique récidivante, mais en l'occurrence peu sévère. De plus, on l'a vu, l'existence d'une hypogamma-globulinémie — comme par exemple on la rencontre dans certains syndromes hypoprotéïnémiques — n'entraîne pas obligatoirement le développement d'infections.

b) Des tableaux cliniques absolument superposables à ceux décrits par Bruton et qui évoquaient typiquement l'agamma-globulinémie ont révélé des surprises : Janeway dans 5 cas, Good, Tanis, Kempe et Kagan, dans plusieurs cas, ont trouvé au contraire une hypergamma-globulinémie et une formation d'anticorps normale en réponse aux stimulations antigéniques.

c) Certains cas — qui associaient une déficience en gamma-globulines à des infections répétées — n'ont pas répondu de façon satisfaisante aux injections régulièrement espacées de gamma-globulines substitutives (Hayles, Stickler - Moncke). Par contre, certains nourrissons très infectés et ayant un taux de gamma-globulines sériques normal, ont énormément bénéficié de la gamma-globulinothérapie (Harris et Schick, Martin du Pan). Le rôle, comme moyen prophylactique ou comme médication adjuvante et complémentaire de la gamma-globuline, doit donc être retenu en pathologie infectieuse.

Ainsi, la rareté des agamma-globulinémies, la possibilité d'un taux normal ou même élevé de gamma-globulines dans un tableau clinique évoquant au contraire la déficience de cette fraction protéique, l'échec possible de la thérapeutique substitutive, sont autant de faits divergents apparemment contradictoires pour les-

quels de nombreuses explications ont été proposées : Janeway parle de modifications tissulaires ; Tanis évoque une altération de la qualité des gamma-globulines ; Hall, Good et Kempe parlent de dysgamma-globulinémie, ce qui serait à l'origine soit d'anticorps anormaux, soit d'anticorps incomplets ; Good et Kelley nient une anomalie de la sécrétion cortico-surrénalienne qui avait été envisagée ; Washburn pense que les antibiotiques — de plus en plus largement utilisés — peuvent entraîner une altération de la réponse immunologique.

3. S'agit-il vraiment de paradoxes ?

En réalité, y a-t-il vraiment des faits anormaux ou bien le « paradoxe » n'est-il qu'apparent ? Au préalable, nous pensons qu'il faut insister sur un certain nombre de caractères fondamentaux, faute de quoi toute interprétation peut être erronée :

a) il ne faut pas affirmer l'existence d'une agamma-globulinémie sans preuve formelle. Nous ne reviendrons pas sur ce qui a déjà été dit antérieurement mais rappelons que pour notre part on ne doit pas parler d'agamma-globulinémie si l'on n'a pas pratiqué d'électrophorèse libre et de calcul des mobilités.

b) l'hypogamma-globulinémie ne peut être admise que si le taux des gamma-globulines est inférieur de 25 % au moins du taux moyen obtenu habituellement. Il faut différencier les hypogamma-globulinémies-maladies de celles qui sont physiologiques et transitoires en raison de l'âge et cela bien que Dancis et Kunt attribuent à cette diminution physiologique du taux des gamma-globulines la faiblesse du pouvoir bactériostatique du sérum du nouveau-né.

c) il ne faut pas assimiler trop rapidement une tendance aux infections répétées à un déficit en gamma-globulines ; il faut avoir éliminé au préalable les causes générales ou locales susceptibles d'entretenir une infection ; de plus, il faut savoir que certains troubles, tels la granulocytopénie acquise ou congénitale, l'absence de rate, sont des facteurs qui peuvent entraîner, eux aussi, des infections récurrentes et cela sans que le mécanisme de formation des anticorps soit altéré (Fanconi, Van Creveld, King et Schumacker).

d) il ne faut pas confondre anticorps et gamma-globulines et il faut connaître les variations possibles et normales du taux de la gamma-globulinémie ; ces deux notions rendent compte du fait suivant : il peut y avoir infection récurrente et hypergamma-globulinémie. D'ailleurs, de tels faits ne sont pas particuliers aux cas qui nous intéressent dans cette étude ; on sait, en effet, que le cirrhotique est très sujet aux infections, or son sérum est riche en gamma-globulines ; des dissociations analogues se rencontrent dans le rhumatisme articulaire aigu et dans la tuberculose.

4. Ces notions étant établies, il reste à expliquer les agamma-globulinémies et les hypogamma-globulinémies : les agamma-globulinémies sont rares ; dans certains cas congénitaux, l'enfant, dès qu'il a épuisé les globulines qu'il avait reçues de sa mère à travers le placenta, est atteint des infections les plus diverses ; dans d'autres cas acquis, après une période de vie normale, brusquement les gamma-globulines ne sont plus conservées et des poussées infectieuses se succèdent à rythme accéléré. Les hypogamma-globulinémies paraissent, par contre, plus fréquentes, mais elles peuvent entraîner un tableau clinique rigoureusement identique à celui des agamma-globulinémies.

Compte tenu de ce que l'on a dit du mécanisme de synthèse des gamma-globulines et des immuno-globulines il semble que l'on puisse donner l'interprétation suivante :

a) Il peut exister une impossibilité pour l'organisme de synthétiser des gamma-globulines, qu'elles soient spécifiques ou non spécifiques, à partir des amino-acides. Le défaut de synthèse entraîne l'agamma-globulinémie et traduit très probablement une atteinte grave du système réticulo-endothélial ; il peut être congénital ou acquis. On peut supposer qu'il s'agit d'une anomalie constitutionnelle ou acquise des systèmes enzymatiques qui président à la synthèse des gamma-globulines au sein des éléments du système réticulo-endothélial. Dans ce cas, l'injection à titre thérapeutique de gamma-globulines n'intervient que par un mécanisme d'immunité passive — au même titre que les gamma-globulines transmises par voie transplacentaire — et ne constitue pas un appoint pour construire activement des anticorps.

b) Dans d'autres cas, l'organisme peut synthétiser des gamma-globulines indifférenciées, non spécifiques, à partir des amino-aci-

des, mais ne fabrique pas de gamma-globulines spécifiques. On peut envisager, là encore, une anomalie des systèmes enzymatiques qui président à la synthèse des gamma-globulines différenciées et spécifiques à l'intérieur des plasmocytes en voie de maturation et au contact de l'antigène ; dans ce cas, le sujet est dans l'incapacité d'effectuer la synthèse des anticorps contre un antigène donné. Il est permis d'envisager que ce défaut de synthèse puisse être total ou partiel et que selon l'antigène, il y aura production ou non d'anticorps spécifiques. C'est dans de tels cas, où il y a un taux de gamma-globulines normal à l'électrophorèse et des infections récurrentes que l'immuno-électrophorèse serait intéressante à étudier.

Ainsi, il peut y avoir effectivement « agamma-globulinémie » et « hypogamma-globulinémie » au sens propre du mot ; mais un taux normal ou même élevé de gamma-globulines sériques n'est pas incompatible avec une absence de formation d'anticorps ; le sujet fabrique des gamma-globulines indifférenciées, mais est dans l'impossibilité de former des gamma-globulines spécifiques ; aussi le terme même d' « agamma-globulinémie » est peut-être impropre et il serait souhaitable que l'on parlât de « maladie par insuffisance ou absence de formation d'anticorps », plutôt que d'agamma-globulinémie. Sans doute, y a-t-il là beaucoup d'hypothèses ; cependant une telle explication rejoint celle des hypoprotéinémies idiopathiques. De plus, d'autres facteurs interviennent peut-être dans le processus d'immunité déficiente : diathèse neuro-végétative, et surtout rôle de cette nouvelle protéine sérique, la Properdine, que certains accusent d'être responsable de l'immunité naturelle et qui jouerait un rôle dans le développement plus ou moins facile des infections chez l'homme.

CONCLUSIONS

I. — Les déficiences en gamma-globulines s'observent chez l'enfant dans différentes conditions :

a) soit en tant que manifestation d'un trouble intéressant l'ensemble des protéines plasmatiques, qu'il s'agisse d'une anomalie de la synthèse des protéines, congénitale ou acquise, ou d'une perte excessive de ces protéines. Dans ces cas, la teneur du sérum en gamma-globulines est faible, mais il est rare d'observer une sensibilité accrue aux infections, sauf dans le syndrome néphrotique pour lequel d'ailleurs la cause de cette hypersensibilité n'est pas encore entièrement élucidée. L'hypogamma-globulinémie n'est pas constante au cours des hypoprotéihémies et les rapports entre ces deux anomalies sont discutés.

b) soit en tant que phénomène anormal isolé. Dans ce groupe, il convient de distinguer les hypogamma-globulinémies transitoires et presque physiologiques de l'enfant, les agamma-globulinémies acquises de l'adulte et les agamma-globulinémies congénitales dont la première description est due à Bruton en 1952.

II. — L'agamma-globulinémie congénitale se voit surtout chez le garçon. Les épisodes infectieux polymorphes dans leur localisation et dans leur évolution, mais relevant souvent de la même origine microbienne, se succèdent pratiquement sans arrêt et constituent à eux seuls l'ensemble du tableau clinique. Il faut insister sur la fréquence des infections cutanées et respiratoires. Biologiquement, il existe de nombreux signes de présomption mais le seul examen qui est nécessaire et suffisant au diagnostic est l'élec-

trophorèse du sérum. L'électrophorèse de zone sur papier, même si on prend soin de faire migrer parallèlement au sérum à étudier un sérum témoin, n'a pas une valeur absolue. Seule, l'électrophorèse libre, en montrant l'absence de pic de mobilité inférieure à $2,8 \cdot 10^{-5} \text{ cm}^2 \text{ V}^{-1} \text{ S}^{-1}$, permet d'affirmer qu'il s'agit bien d'« agamma-globulinémie ».

III. — L'évolution de ce trouble est difficile à prévoir. Le rôle des antibiotiques sur la poussée aiguë et celui des gamma-globulines sériques ou placentaires dans la prévention des accidents infectieux sont indéniables. Trois problèmes restent encore sans solution : la posologie optima à utiliser, le rythme des injections, et surtout la durée du traitement : est-on en droit d'arrêter le traitement et quand peut-on décider de son arrêt ?

IV. — Les relations entre infection néo-natale et agamma-globulinémie sont envisagées. Cette dernière est très rare en comparaison de l'extrême fréquence de la première. De plus, l'hypogamma-globulinémie n'entraîne pas toujours le développement d'une infection. On peut envisager les hypothèses suivantes :

— toute infection à son stade initial, peut s'accompagner transitoirement d'une hypogamma-globulinémie et peut, chez le jeune nourrisson, coïncider avec la période dite d'« hypogamma-globulinémie physiologique ».

— Dans quelques cas, l'organisme est dans l'impossibilité de synthétiser ses gamma-globulines, spécifiques ou non spécifiques, à partir des amino-acides. Il y a, alors : « agamma-globulinémie » au sens propre du mot.

— Mais parfois, l'organisme peut synthétiser ses gamma-globulines indifférenciées et ne peut pas fabriquer d'immuno-globulines en réponse à tel ou tel antigène. Il y aura des infections, mais le taux des gamma-globulines sériques sera simplement abaissé ou normal ou peut-être même élevé. C'est ici que l'immuno-électrophorèse rendrait service. Il n'y a pas là, à proprement parler, « agamma-globulinémie » mais « maladie par absence de formation d'anticorps ».

V. — L'agamma-globulinémie existe bien mais est rare. Seule l'impossibilité pour l'organisme de fabriquer des immuno-globulines rend compte des infections répétées si particulières à cette affection.

Le Doyen,
H. HERMANN.

Le Président de la Thèse,
M. BERNHEIM.

Vu et permis d'imprimer :
Lyon, le 23 Novembre 1955.

Le Recteur, Président du Conseil de l'Université,
André ALLIX.

BIBLIOGRAPHIE

- ALBRIGHT F., BARTTER F. and FORBES A. — The fate of human serum albumine administrated intraveinously to patient with idiopathic hypoalbuminemia and hypoglobulinemia. *Trans. Am. Phys.*, 62, 1949, 204.
- ARDRY R. — Technique de préparation et contrôle des gamma-globulines. *Thérapie*, 9/2, 1954, 183-229.
- Exploration clinique des protéines sériques. *Ann. Biol. Clin.*, 10/12, oct.-déc. 1952, 575-628.
- ARNAUD-BATTANDIER R., CABANNES R., LEGENDRE E., SARFATY R. — Un cas d'agamma-globulinémie chez un nourrisson. *Soc. Péd. Alger*, 9-7-1955.
- AUBAIN, CLAVERIE. — La gamma-globuline : son utilisation prophylactique dans les maladies infectieuses de l'enfant. *Toulouse Méd.*, 55, 6, 1954 (juin), 465-548.
- BEDAUX-RAOUL F. (Mme). — Thèse, Paris, 1953.
- BENDICH A. et KABAT E.E. — Immunochemical estimation of the rate of disappearance of transfused gammaglobulin from the blood in two cases of hypoproteinemia. *J. Lab. Clin. Med.*, 34, 1949, 1066-1070.
- BENHAMOU E., POLONOWSKI J. — Electrophorèse sur papier. Application clinique. *Ann. Biol. Clin.*, 1/2, 1953, 81-98.
- BERNHEIM M., FRANCOIS R., BIANCO E. et GILLY R. — Hypoprotidémie essentielle chez l'enfant. Ses rapports avec l'hypogamma-globulinémie. *Pédiatrie*, Lyon, X, 5, 1955, 507-515.
- BIGLER J.A. and SLOTKOWSKI E.L. — *Pediatrics*, 7, 24, 1951.
- BINGER M.W. and KEITH N.M. — General oedema of indeterminate etiology. Report of three cases. *J.A.M.A.*, 109, 1-6-1937.
- BLANQUET P. — Electrophorèse. *Jour. de Méd. de Bordeaux et du S.-O. (Bordeaux)*, 132/2, 1955 (février), 100-104.
- BOUND J.P. and HACKETT W.R. — Idiopathic hypoproteinemia oedema and amino-aciduria in an infant. *Arch. Dis. Child.*, 28, 138, 1953, 104-109.

- BRUTON O.G. — Agammaglobulinemia. *Pediatrics*, IX, 6, 1952 (june), 722-728.
- BRUTON O.G., APT L., GITLIN D. and JANEWAY C.A. — Absence of serum gammaglobulins. *Am. J. Dis. Child.*, 84, 5, 1952 (nov.), 632-636.
- BUSSARD A. — Sur une technique d'électrophorèse en gélose. Ses avantages par rapport à l'électrophorèse sur papier. Application au sérum humain. Communication à l'Acad. des Sciences, Séance du 8-12-1954.
- CHAPPEL A.K. — Agammaglobulinemia. Report of a case and review of the literature. *J. of the Iowa State Med. Soc.*, 45, 3, 1955 (march), 132-137.
- CHASSAGNE P. — Utilisations thérapeutiques de la gamma-globuline en dehors de la P.A.A. *Thérapie*, 1954, 9, 235-250.
- COLLINS M.D., DUDLEY M.D. — Agammaglobulinemia and bronchiectasis (two cases in adults with autopsy findings). *New England J. of Med.*, Boston, 252: 7 (17-2-55), 255-259.
- COMBE R. — Hypogamma-globulinémie et pyodermite. Réunion lyonnaise de Pédiatrie. Séance du 20-11-1955.
- COONS A.H., LEDUC E.H. and KAPLAN M.H. — Localization of antigen in tissue cells. The fate of injected foreign proteins in the mouse. *J. Exper. Med.*, 93, 1951, 173-188.
- COPE Cl. and GOADBY H.K. — Study of case of idiopathic hypoproteinemia. *Lancet*, 1935/1, 1038.
- CORBEEL L. — Intérêt de l'électrophorèse en pédiatrie. *Acta Paed. Belg.*, 8, 3, 1954, 101-123.
- CORBEEL L., MALBRAIN, DE WISSCHER. — Hypoprotéinémie essentielle chez l'enfant. *Acta Paed. Belg.*, 8, 6, 1954, 337-348.
- CORBEEL L., LAHEY E., GUEST G.M. — L'hypogamma-globulinémie chez l'enfant. *Arch. Fr. Péd.*, XI, 6, 1954, 561-578.
- CORNETET A. — Les agamma-globulinémies. Thèse, Paris, 1955.
- CRABBE J. — A propos du mécanisme de l'action inhibitrice exercée par la cortisone sur la résorption des anticorps. *Rev. d'Immunol.*, 1954, 18, n° 5-6, 399-407.
- CRAIG J.M., GITLIND D., JEWETT I. — The response of lymph. nodes of normal and congenital agammaglobulinemia children to antigenic stimulation. *Am. J. Dis. of Child.*, 88, 5, 1954 (nov.), 626.
- DAGENAIS, PERUSSE P., STERNBERG, DREYFUS M. — Gammaglobulin in new-born infants. *Union Med. Canad.*, 84, 2, 1955 (feb.), 199-202.
- DANCIS J., KUNT H.W. — Etudes sur l'immunologie de l'enfant nouveau-né. *Pediatrics*, 4, 1954 (4), 339.

- DARROW D.C. and CARY M.K. — Serum albumin and globulin of newborn premature and normal infants. *J. Ped.*, 3, 1933, 573.
- DEBRÉ R., ROYER P., LESTRADET H. et REISER D. — L'hypoprotéinémie idiopathique de l'enfant. *Sem. des Hôp.*, 29 (10-6-53), 1899.
- DELAITRE R. et FONTY C. — Un cas d'hypoprotéinémie d'apparence essentielle avec hypogamma-globulinémie chez un enfant de 2 ans. *Soc. Péd. Hôp. Paris*, in *Arch. Fr. Péd.*, XI, 6, 1954, 641-643.
- DELAITRE R. et FONTY C. — *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 18-2-1955 (in *P. M.*, 20-2-1955).
- DENT C.E. — Exposé annuel de biochimie, série XIII.
- DONNOUGH O'BRIEN M.D. — Agammaglobulinemia. *Proceedings of the Royal Soc. of Med. (section of Pediatrics)*, 18, 336, 1954.
- DREVON B., PIGEAUD H. et DONIKIAN R. — Sur les protéines du sérum du nouveau-né. *Bull. Soc. Chimie biologique*, XXXVII, 56, 1955, 613-617.
- DREVON B., DONIKIAN R. — Précisions obtenues dans l'électrophorèse sur papier des protéines sériques. Etude statistique. *Bull. Soc. de Chimie biologique*, XXXVII, 56, 1955, 605-613.
- DULONG de ROSNAY Ch.). — Gamma-globulines et maladies infectieuses. *Journal de Médecine de Bordeaux et du Sud-Ouest*, 131, 1954 (août), 783-790.
- DUMAS J. et C. — Bactériologie médicale. Coll. Méd. Chir. à révision annuelle.
- DUMONT. — Etude critique de l'électrophorèse de zone sur papier. Thèse, Lyon, 1955.
- DURRUM E.L. — Microelectrophoretic and microionophoretic technic. *Am. Chem. Soc.*, 72, 1950, 2943-2948.
- DVORAK U.J. and coll. — Ein Fall von idiopathischer hypoalbuminämia mit aminoaciduria beim Säugling. *Helv. Paed. Acta*, 3, 1954, 258-263.
- ENSELME J. et DREYFUS J.Cl. — Séméiologie électrophorétique des protéines du plasma sanguin et de l'hémoglobine. Coll. scient. lyonn., Camugli, édit., Lyon, 1955.
- ENDERS J.F.X. — The concentration of certain antibodies in globulin fractions derived from human blood plasma. *J. Clin. Invest.*, 23, 1944 (july), 510.
- FAGRAEUS A. — Antibody formation in relation to the development of plasma cells. *Acta Med. Scand.*, suppl. 204, 1, 122, 1948.
- FALK W., LARON Z. — Idiopathic hypoproteinemia. *Annales Paédiatrici*, 184/2/1955, 89-100.

- FANCONI G. — Schweiz. Med. Wschr., 76, 1946, 791, et: Deutsch. Med. Wschr., 78, 1, 1953.
- FANCONI G. und WALGREEN A. — Lehrbuch der Pädiatrie, Basel, Switzerland, Benno Schwab et Co., 1950, 173.
- FISHER B. — Recent contributions of electrophoresis to clinical pathology. Am. J. Clin. Path., 23, 1953, 246.
- FONTAN A. et MARTIN Cl. — Hypoprotidémie essentielle de l'enfant avec hyperaminoacidurie. Pédiatrie, X, 5, 1955, 515-527.
- FRIED T. et HENLEY W. — Deficiency in gammaglobulin with oedema and hypoproteinemia. Pediatrics, XIV, 1, 1954 (july), 59-63.
- Les gamma-globulines et la médecine des enfants. S. de décembre 1954, Centre International de l'Enfance.
- GASTINEL P. — Précis de bactériologie médicale. Masson, édit., 1949.
- GILDER S.S. et LEWIN J. — Courrier, Centre International de l'Enfance, 2, 1952, 181.
- GITLIN D. and JANEWAY C.A. — The dynamic equilibrium between circulating and extravascular plasmaproteins. Science, 1953, 118, 301-302.
- GOLDBLOOM A. — Leçon sur l'hypogamma-globulinémie à la Clinique Médicale des Enfants, Paris, avril 1954.
- GOOD R. et Mac LACHLAN. — Lancet, 1950, 1039.
- GOOD R.A. — Absence of plasma-cells from bone marrow and lymph nodes following antigenic stimulation in patients with agammaglobulinemia. Revue d'Hématol. (Paris), 9, 1954, 502-503.
- GOOD R.A., KELLEY V.C. — Adrenal cortical function in patients with agammaglobulinemia. Proc. of the Soc. for Exper. Biol. and Med. (New-York), 88, 1, 1955 (jan.), 99-101.
- GOOD R.A. — Agammaglobulinemia. An experimental study. Am. J. of Dis. of Child., 88, 5, 1954 (nov.), 625.
- GOOD R.A., VARCO R.L. — Successful homograft of skin in a child with agammaglobulinemia. Studies on agammaglobulinemia. J. Am. Med. Ass., 157, 26-2-1955, 713-716.
- GRABAR P. — Les globulines du sérum sanguin. Ann. Inst. Pasteur, 1950, 79, 640.
- Que sont les gamma-globulines ? Thérapie, 9, 2, 1954, 163-181.
- GRABAR P., BURTIN P. — L'analyse immuno-électrophorétique. Premiers résultats obtenus avec des sérums pathologiques. Presse Médicale, 63, 38, 1955 (25 mai), 804-805.
- GRANT G.H., WALLACE W.D. — Agammaglobulinemia. Lancet, 267, 6.840, 2 oct. 1954, 671-673.

- GREEN H., ANKER H.S. — On the synthesis of antibody protein. *Bioch. Bioph. Acta*, 1954, 13, 365-373.
- HALL T.C., RAIMONDO V.D. — Acquired sensitivity to human albumin following albumin treatment of idiopathic hypoproteinemia. *Ann. Int. Med.*, 40, 1954, 1017-1023.
- HALLMAN N., KAITH O.J. — Electrophoretic studies of plasma proteins in severe infantile gastro-enteritis. *Scandinavia J. Clin. Lab. Investig.*, 4, 1952, 89-97.
- HARRIS J.R., SCHICK B. — The use of gammaglobulin in infections refractory to antibiotics. *J. of the Mount Sinai Hosp. (New-York)*, 21 (3), 1954 (oct.), 148-161.
- HAUROWITZ F. — Symposium sur la biogénèse des protéines. II^e Congrès Inter. Bioch., Paris, 1952, 56.
- HAYLES A.B., STICKLER G.B., Mac KENZIE B.F. — Decrease in serum gammaglobulin. Report of 3 cases. *Pediatrics*, XIV, 5, 1954, (nov.), 449-454.
- HEDLUND P. — Infections staphylococciques résistantes aux antibiotiques. *Nord. Med.*, Stockholm, 52/43, 21-10-1954, 1471-1473.
- HENRY-KEMPE C. — Vaccinia immune gammaglobulin. *Am. J. of Dis. of Child.*, 88, 5, 1954 (nov.), 663.
- HERTZOG F.U., EMIRA N.Y., FAUST. — Edema associated with temporary idiopathic hypoproteinemia. *J. Pediatrics*, 36, 1950, 641-645.
- HOMBURGER et PETERMAN. — Studies on hypoproteinemia II familial idiopathic dysproteinemia. *Blood* IV, 10, 1949 (oct.), 1083-1108.
- HOMOLKA B.J., MYDLIL V. — Blood proteins in infants from a quantitative and qualitative. *Ann. Paediatrici*, 185, 1955, 129-141.
- HUTH F. — Lymphocyten system wachstum und infection sabwehr. *Ztschr. Kinderh.*, 73, 1953, 229.
- ILLINGWORTH and FINCH. — Temporary generalized oedema of obscure origin. *Arch. of Dis. in Child.*, XXIX, 148, 1954 (déc.), 513-515.
- Chronic generalized oedema and hypoproteinemia of obscure origin. *Arch. of Dis. in Child.*, XXIX, 148, 1954 (déc.), 506-512.
- JACOBSON H.E. — Agammaglobulinemia. *Nord. Med.*, Stockholm, 52, 37, 9-9-1954, 1.278.
- JANEWAY Ch.A., CRAIG, DAVIDSON et coll. — Hypergammaglobulinemia associated with severe recurrent and chronic non specific infection. *Am. J. of Dis. of Child.*, 88, 3, 1954 (sept.), 388.
- JANEWAY C.A., APT L., GITLIN D. — Agammaglobulinemia. *Tr. Ass. Amer. Physicians*, 66, 1953, 200. — *Id. Ann. Meeting of Assoc. Am. Physi. Atlantic City*, 1953.

- JAYLE M.F. — Données nouvelles sur l'analyse des protéines plasmatiques en clinique. Sem. Hôp. Paris, 30, 75, 1954, 4, 159-4.163.
- JEAN R. — Hypo ou agamma-globulinémie isolée chez l'enfant. Pr. Méd., 61, 40, 1953 (juin), 820.
- JEUNE M., SOHIER R., CARRON R. et CHALLUT F. — Vaccine tardivement généralisée et développée sur un eczéma apparu postérieurement à la vaccination. Pr. Méd., 63, 46, 1955, 962-964.
- JOHANSEN A.H. — Hypoproteinemia. Acta Path. et Microb. Scand., 37, 1938, 272-289.
- JONNISON B.J. and LAGER K. — Severe hypoproteinemia probably caused by hepatic damage. Acta Pediat., 39, 1950, 65.
- JUBB A. — Brit. Med., J., 1, 91, 1943.
- KARTE H. — Elektrophorese der Blutserum proteine im Säuglingsaltes. Z. Kinderheilk., 73, 4, 1953, 467-480.
- KAUDE J., WINS G., KARAUŁNIK. — Deutsche Medizinische Wochenschrift Stuttgart, 79, 31, 32, 1954, VI, 1183-1186.
- KEIDAN S.E., Mc CARTHY K., HAWORTH J.C. — Fatal generalized vaccinia with failure of antibody production and absence of serum gammaglobulin. Arch. Dis. Child., XXVIII, 138, 1953, 4, 110-116.
- KNAPP EL., ROUTH J.L. — Electrophoretic studies of plasma proteins in normal children. Pediatrics, IV, 1949 (oct.), 508-514.
- KORVER G. — Ergebnisse über gamma-hypoglobulinämie (Résultat d'étude sur l'hypogamma-globulinémie). Klin. Wchschr., 31, 43, 44, 1953, 1036-1040.
- KREBS E.G. — Depression of gamma globulin in hypoproteinemia due to malnutrition. J. Lab. Clin. Med., 31, 1946 (January), 85-89.
- KULNEFF N., PEDERSEN H., WALDENSTRÖM J. (Båle). — Trois cas d'agamma-globulinémie. Schweizerische Medizinische Wochenschrift, 85, 16, 16 mai 1955, 363-368.
- KUNKEL Henry, TISELIUS A. — Electrophoresis of proteins on filter paper. The Journal of General Physiology, 35, 1951, 89-118.
- LANG N. — Ein Verfahren zum Nachweis von Reaktionem vom typ des Antigen Antikörperbindung. Klin. Wschr., 33 (1-2), 1 (Jan.) 55, 29-30.
- LANG N., SCHETTLER G., WILDHACK B. — Über ein Fall von agamma-globulinämie und das verhalten parenteral zugeführten radioactive markierten gamma-globulins in serum. Klinische Wochenschrift, 32, 35/36, 1954, 9, 856-863.
- LASKI B., SASS-KORSTAK A. and HILLMAN A. — Cyclic neutropenia and agammaglobulinemia. Am. J. of Dis. of Child., 88, 6, 1954 (dec.), 820-821.

- LAURANCE B., CUNLIFFE A.C. and DUDGEON J. — Arch. of Dis. in Child., 27, 482, 1952.
- LAURANCE B. — Lancet, 267, 1954, 872.
- LEVESQUE J., COFFIN R., DUPLAY, DEHELLY, BRIZARD, SEBOUCQ et Mlle RENANT. — Hypoprotéinémie essentielle avec agamma-globulinémie chez un enfant à la naissance. Arch. Fr. Péd., X, 8, 1953, 879-882.
- LEWIN J. — Thérapie, IX, 5, 1954.
- Les gamma-globulines et leur usage thérapeutique. Revue du Praticien, IV, 32, 1954 (déc.), 3021-3028.
- LONGSWORTH L.G., CURTIS R.M. and PEMBROCKE R.H. — The electrophoretic Analysis of Maternal and Fetal Plasma and Serum. J. Clin. Investigation, 24, 1945 (January), 46.
- LUBSCHEZ R. — Immunologic and biochemical studies in infants and children with special reference to rheumatic fever. Electrophoretic patterns in blood in normal children. Pediatrics, 2, 1948, 570-583.
- MAC FARLANE R.G., BIGGS R. — Fibrinolysis: its mechanism and significance. Blood, 3, 1948, 1167-1187.
- MACHEBOEUF M. — Les protéines du plasma humain sanguin normal. XXVII^e Congrès Français de Médecine, 5-48.
- Mc QUARRIE I., GOOD R.A. — The clinical significance of congenital deficiencies of specific plasma proteins. Archives de Pediatria del Uruguay, XXVI/2, 1955, 192-210.
- MANCIA M. — Contributio allo studio delle plasma proteine del sangue materno e foetale con l'elettroforesi su carta. Policlino. Sezione Pratica (Rome), 61 (37), 13 sept. 1954, 1197-1204.
- MARCUSSEN P.V. — Hypogammaglobulinemia in pyoderma gangrenosum. J. Invest. Derm., 24 (3), Mar 1955, 275-280.
- MARTIN E., SCHEIDEGGER, GRABAR P., WILLIAMS. — Immuno electrophoretic analysis of blood serum. Bull. Schweitz. Akad. Med. Wiss., 10 (3.4), 1954, 193-198.
- MARTIN N.H. — Agammaglobulinemia. A congenital defect. Lancet (The), Londres, 267, 6848, 1954 (27 nov.), 1094-1095.
- MARTIN DUPAN R., SCHEIDEGGER J., ROULET H. — Etude électrophorétique des protéines sériques chez le prématuré pendant les quatre premières années de sa vie. Modification du taux de la gamma-globuline sous l'effet de transfusions et d'injections de gamma-globulines. Arch. Fr. Péd., 10.10, 1953, 1013-1025. - Ann. Paediatrici, 182-1, 1954, 30-32.
- MÉDECINE ET HYGIÈNE. — Genève, 13, 284 (10-2-1955), 46. L'absence de gamma-globuline.

- MELENDRO CALVO J. — La gamma-globuline et la résistance aux infections. *Medicina Clinica*, Barcelone, 24, 2 (février 1955), 96-98.
- MENZEL A.E.O., KESSLER W.R., COOKE R.A., MYERS P. — *Jour. Allergy*, 1952, 23, 483.
- MESSINGER M.J. — Generalized oedema associated with hypoproteinemia. *Canadian M. J.*, 55, 1946, 381.
- MEYER W.K., TAYLOR F.H.L. — Hypoproteinemia probably due to deficient formation of plasma proteins. *J.A.M.A.*, 1933, 191-198.
- MONCKE C. — Agamma-globulinémie essentielle. *Schweizerische Medizinische Wochenschrift* (Bâle), 84, 36, 1954 (sept.), 1033-1035.
- MOZER. — Cortisone et maladies infectieuses. *Médecine et Hygiène* (Genève), 12, 267, 1954 (juin), 203-204.
- O'DONOVAN D.K., Mc GRATH and GALVIN C. — Hepatic disease with chronic oedema. *Irish J. Med. Sc.*, 1950, 299.
- ORLANDINI O., SASS-KORTSAK A. and EBS. — Serum gammaglobulin levels in infancy. *Am. J. Dis. Child.*, 84, 1952, 632.
- OSBORN J. and DANCIS J. — Studies of the immunology of the newborn infant. *Pediatrics*, 9 (juin) 1952, 6, 736-744.
- PARK W.H. — Use of Schick-test before and after injection of toxin-antitoxin for immunization. *New York State J. Med.*, 26, 347, avril 1926.
- Active immunization against diphtheria. *Am. J. Dis. Child.*, 32, 709, nov. 1926.
- PONS J. — La gammaglobuline umane ed il loro impiego in terapia. *Minerva Med.* (Torino), 46 (16), 24 Feb. 1955, 522-523.
- PORTER R.A. — The fractionation of rabbit gammaglobulin by partition chromatography. *Biochemical Jour.* (London), 58 (4), déc. 1954, 39-40.
- PRASAD A.S. and KOSA D.W. — Agammaglobulinemia. *Ann. of Inter. Med.* (Lancaster), 41, 3, 1954 (sept.), 629-638.
- PRESSMAN D., SHERMAN B. — The zone of localization of antibodies. *J. Immunol.*, 67, 1951, 15-33.
- RAFSTEDT S. and SWAHN B. — Studies on lipids, proteins and lipoproteins in serum from newborn infant. *Acta. Paediat. Scand.*, 43/3, 1954, 221-234.
- REGAMEY E. — *Schweitz. Med. Wschr.*, 21, 1940, 697.
- REISER D. — Contribution clinique à l'étude des hypoprotéinémies idiopathiques de l'enfant. Thèse, Paris, 1952.
- ROHN R., BEHNKE R. and BOUND W. — Acquired agammaglobulinemia with hypersplenism. *Am. J. Med. Sc.*, 229, 1955, 406-412.

- RUNDLES R.W., ARENDS T., COONRAD E. — Anomalous serum proteins in malignant lymphomas and leukemia. *J. Clin. Invest.*, 32, 1953, 600.
- RYTAND D.A. — Oedema with unexplained hypoproteinemia. *Arch. of Inter. Med.*, 1942, 69, 251.
- SALOMONSEN L. — Oedema causee ignotae. *Nord. Med.*, 25, 1945, 727.
- SANDFORD J.P., FAVOUR C.B., TRIBEMAN M.S. — Absence of serum gammaglobulin in an adult. *New Engl. J. of Med. (Boston)*, 250, 24, 1954/6, 1027-1029.
- SCHEIDEGGER J. et ROULET H. — Applications pratiques de la méthode immuno-électrophorétique. Premiers résultats. *Praxis (Berne)*, 44 (4), 27-1-1955, 73-76.
- SCHEINBERG I.H. — Clinical implications of plasma fractionation. *Bull. N.Y. Acad. Med.*, 30, 10, 1954, 735-749.
- SCHICK B. and GREENBAUM J.W. — Edema with hypoproteinemia due to a congenital defect in protein formation. *J. Pediat.*, 27, 1945 (sept.), 241-245.
- SCHONENBERG H. — Essentielle hypoproteinämie mit Tetanie. *Ann. Paediatrici (Suisse)*, 182/6, 1954, 355-372.
- SCHULTZE E. — Agammaglobulinämie. *Deut. Med. Wschr.*, 80 (7), 18 feb. 1955, 260-261.
- SELTZER G., BARON S. et TOPOREK M. — Hypogamma-globulinémie idiopathique et agamma-globulinémie. *Revue de la littérature et rapport d'un cas. New-Engl. J. of Med. (Boston)*, 252 : 7 (17-2-1955), 252-255.
- SPAIN D.M., BRADES V.A., GREENBLATT I.J. — Possible factor in sudden and unexpected death during infancy. *J.A.M.A. (Chicago)*, 156, 3, 1954 (sept.), 246-247.
- STERN K.G. and REINER R.M. — Electrophoresis in medicine. *Yale. J. Biol. Med.*, 19, 1946, 67-99.
- TANIS A. — Hypergammaglobulinemia. *Child. Mem. Hosp. Chicago*, 12-11-1954, 3569-3574.
- TAYEAU F., NEUZIL E. — Les hypoprotéinémies. XXVII^e Congrès Français de Médecine, pp. 53-89.
- THOMPSON W.H., Mc QUARRIE, IRVINE and BELL E.I. — Edema associated with hypogenesis of serum proteins and atrophic changes in the liver, with studies of water and mineral exchanges. *J. Pediat.*, 9, 1936, 604-619.

- VARGUES R. et Melle LABROSSE S. — Etude physique, chimique et biologique de l'euglobuline I₁ de Sandor (euglobuline gamma lente). Pr. Méd., 15-12-1954, 62, 84, 1740-1741.
- VERSCHURE J.C. — Gamma-globulinopénie. Nederl. Tsch. Geneesk. (Amsterdam), 98 (40), 2-10-1954, 2805-2811.
- WALL R.L. and SASLAW S. — Agammaglobulinemia in adults. Arch. Int. Med., 95 (1), 1955, 33-36.
- WALLENIUS G. — Serum proteins and agglutinins in a case of typhoid fever with severe hypoproteinemia. Scand. J. Clin. Lab. Investig., 1, 1949, 33.
- WEINER W.A. — Agammaglobulinemia. Lancet (Londres), 267, 27-11-1954, 1128.
- WILLIAMS C.A. and GABAR P. — Immuno-electrophoretic studies on serum proteins. J. Immunol. (Baltimore), 74 (2), feb. 1955, 158-168.
- WYNGAARDEN J.B., CRAWFORD J.D., CHAMBERLIN H.R., LEWER W.E. — Idiopathic hypoproteinemia. Pediatrics, IX, 6, 1952 (june), 729-735.
- ZINGHER A. — Immunization of infants against diphtheria. Am. J. Dis. Child., 16, 83 (août 1918).
- ZINNEMAN H. — Agammaglobulinemia. Med. Grand Rounds, 11-12 (aug. 1953).
- ZINNEMAN H.H., HALL W.H. and HELLER B.I. — Agammaglobulinemia. J.A.M.A., 156, 15, 1954 (déc.), 1390-1393.
-

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	13
CHAPITRE PREMIER. — Rappel physique, chimique et immunologique des gamma-globulines	17
Fractionnement des gamma-globulines	17
Méthodes d'électrophorèse	20
Les gamma-globulines	23
Les anticorps	27
Les immuno-gamma-globulines	29
Taux des gamma-globulines sériques	32
CHAPITRE II. — Etude clinique des déficits en gamma-globuline ..	37
Déficiency en gamma-globuline dans les hypoprotéinémies de cause connue	38
Déficiency en gamma-globuline dans les hypoprotéinémies idio- pathiques	40
Déficiency en gamma-globuline isolée	50
Observations personnelles	69
Tableau clinique, étiologique, évolutif et traitement des hypo et des agamma-globulinémies isolées	79
CHAPITRE III. — Critiques et Discussions	91
CONCLUSIONS	97
BIBLIOGRAPHIE	101
